Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Die malignen Tumoren der Tonsille an der Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen zwischen 1970 und Frühjahr 1981 Ergebnisse und Analysen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Gerd-Ulrich Maier
aus Göppingen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0002

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Die malignen Tumoren der Tonsille an der Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen zwischen 1970 und Frühjahr 1981 Ergebnisse und Analysen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Gerd-Ulrich Maier
aus Göppingen

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. R. Schmelzle

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.Steinbach für das Dissertationsthema und Herrn Priv.Doz.Dr.med. Strohm, der mir als Betreuer bei der Erstellung meiner Dissertation stets hilfreich mit Rat und Tat zur Seite stand.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

1.1 Problemstellung 1

1.2 Material und Methoden 2-4

1.3 Kurze Diskussion der Wertigkeit statist.Erhebungen . . 5

1.4 Diskussion der Inzidenz. 5-8

2. ERGEBNISSE und DISKUSSSION

2.1 Anamnestische Daten 9

2.1.1 Ergebnisse 9-21

2.1.2 Diskussion der Ergebnisse 22-58

2.2 Lokalisation 59

2.2.1 Ergebnisse 59-75

2.2.2 Diskussion der Ergebnisse 76-96

2.3 Stadien / Rezidive - Prognose 97

2.3.1 Ergebnisse 97-116

2.3.2 Diskussion der Ergebnisse 117-146

2.4 Histologie 147

2.4.1 Ergebnisse 147-174

2.4.2 Diskussion der Ergebnisse 175-203

2.5 Rezidive, Fernmetastasen, Tumorpersistenz. 204

2.5.1 Ergebnisse. 204-217

2.5.2 Diskussion der Ergebnisse 218-229

2.6 Therapie 230

2.6.1 Primärtumortherapie - Karzinome 230

2.6.1.1 Ergebnisse 230-255

2.6.1.2 Diskussion der Ergebnisse. . . . 256-308

2.6.2 Halslymphbahntherapie - Karzinome 309

2.6.2.1 Ergebnisse 309-317

2.6.2.2 Diskussion der Ergebnisse. . . . 318-344

2.6.3 Therapie maligner Lymphome. 345

2.6.3.1 Ergebnisse 345-352

2.6.3.2 Diskussion der Ergebnisse. . . . 353-373

2.6.4 Tumornachsorge - Karzinome und Sarkome. . . . 374

3. ZUSAMMENFASSUNG 375

4. ANHANG. 376-384

LITERATURVERZEICHNIS. 385-398

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

In der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Tübingen kamen in den Jahren von 1970 bis Frühjahr 1981 136 Patienten zur Untersuchung, die an einem Malignom der Gaumenmandel (Tonsilla palatina) erkrankt waren. Die Tumorkartei der Hals-Nasen-Ohren-Klinik erfaßte in diesem Zeitraum von etwa 11 Jahren ca.1200 Patienten insgesamt. Somit macht der Anteil der im gleichen Zeitraum an einem malignen Tumor im Bereich der Tonsillen Erkrankten 11,3 % aus.

Das nun rund 11jährige Bestehen der Tumorkartei an der HNO-Klinik Tübingen und der nicht unbedeutende Anteil an den Malignomen im HNO-Bereich überhaupt machten es wünschenswert, das erfaßte Krankengut retrograd zu analysieren.
Die vorgenommene Gliederung des Patientenkollektivs in Patientenalter, Tumorlokalisation, TNM-Kategorie, Tumorhistologie, Therapie etc. ergab oft nur kleine Gruppen. Aus diesem Grunde konnte man bei den durchgeführten statistischen Testverfahren häufig kein hohes Signifikanzniveau erwarten. Dennoch mag diese statistische Erhebung ihre Berechtigung haben, was die Aufarbeitung wichtiger Daten und das Aufdecken von Zusammenhängen zwischen Befund bei Diagnosestellung, Verlauf, Therapie und Prognose der hier behandelten Tonsillenmalignome angeht; es ließen sich doch wenigstens diesbezüglich Tendenzen aufweisen.
Anhand einer Darstellung aller Daten und einer konsequenten Anwendung der UICC-Richtlinien, die u.a.Tumorklassifizierung, Lokalisation und statistische Behandlung von Überlebenszeiten (siehe Abschn.1.2) betreffen, sollte mit einer weitgehenden Standardisierung eine Vergleichbarkeit mit Resultaten anderer Tumorbehandlungszentren erreicht werden. Zielsetzung war es aber vor allem, den Therapeuten in die Lage zu versetzen, sich an Hand vorliegender Daten ein Urteil zu bilden über angewandte Therapieformen und prognostische Ergebnisse.

1.2 Material und Methoden

Aus der Tumorkartei der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Tübingen (HNO-Klinik), in der in der Zeit von 1970 bis zum Stichtag dieser statistischen Untersuchung (7.4.1981) ca 1200 Patienten erfaßt worden waren, konnten 140 Fälle mit Tonsillenmalignom (einschließlich Tonsillenloge) als Diagnose ermittelt werden, darunter 4 Patienten mit nachweislicher bzw.wahrscheinlicher Absiedlung von Tumorgewebe aus anderen Organen in die Tonsille. Da sich diese Studie ausschließlich mit Tonsillenprimärtumoren befaßt, muß somit von einem 136 Fälle umfassenden Patientenkollektiv ausgegangen werden.

Nach den Vorschlägen des Instituts für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen wurde für die Datenerhebung ein Vordruck erstellt (siehe Anlage Nr. 1), mit dessen Hilfe die Daten für jeden einzelnen Patienten verschlüsselt festgehalten wurden. Wegen Überlastung des genannten Instituts war es nicht möglich, die Daten statistischer Erhebungen mit einer "Fallzahl" unter 1000 vom Computer auswerten zu lassen; die Auswertung mußte daher manuell durchgeführt werden, wozu ein hiefür besonders entwikkeltes "optisches" Speicher- und Auswertungssystem (siehe Anlage Nr.2-4) Verwendung fand. Insgesamt wurden ca 7000 Daten gespeichert, die bei der Auswertung zum größten Teil mehrfach benötigt wurden, sodaß davon ausgegangen werden kann, daß für die Berechnung der Ergebnisse mindestens 20.000 Daten bewegt werden mußten.

Die Malignität der Tumoren war in allen untersuchten Fällen durch eine histopathologische Untersuchung anhand einer Probeentnahme gesichert worden; bei 1 Plattenepithelcarcinom konnte man sich nicht entscheiden, welchem Differenzierungsgrad es zuzuteilen war. Bei den ohnehin histologisch schwer differenzierbaren Non-Hodgkin-Tumoren war bei 1 Patienten keine weitere Differenzierung möglich.

Eine Einteilung in die verschiedenen Krankheitsstadien erfolgte bei den epithelialen Tumoren - 103 Karzinome, 4 lymphoepitheliale Karzinome (Schmincke-Regaud) - nach den Richtlinien der UICC (siehe Anlage Nr.5+6), bei den Hodg-

Hin- und Non-Hodgkin-Tumoren nach der Ann-Arbor-Einteilung (s.Anl.7). Ein vollständiges Staging entsprechend d.Tumorausdehnung auf anatomische Strukturen gemäß TNM-System (lt.UICC-Bestimmungen) lag bei 103 der 107 Tonsillen-Karzinome vor, bei 4 weiteren Fällen war das Erkrankungsstadium nicht vollständig bestimmbar. Ebenso war die Stadieneinteilung bei den Hodgkin- und Non-Hodgkin-Tumoren gemäß der Ann-Arbor-Übereinkunft (von 1971) von 29 erkrankten Personen in 19 Fällen im Krankenblatt angegeben, in 7 Fällen konnte sie retrospektiv erhoben werden, da hier laut Krankenakten ein klinisches Staging durchgeführt worden war (4 Patienten) bzw.nach der Übereinkunft von Rye (1965) eingeteilt waren (3 Patienten). Die restlichen 3 Patienten verblieben ohne Stadiumsangabe.

Angesichts der dennoch niederen Morbiditätsrate des Tonsillenmalignoms überhaupt und vor allem der Tatsache, daß bei 90 Patienten irgendwann im Verlaufe der Erkrankung der Kontakt zur HNO-Klinik Tübingen abbrach, war zur Vervollständigung der Unterlagen eine nachfolgende Erfassung (follow up) erforderlich; nur so war es bei vielen Patienten möglich, ihr weiteres Lebensschicksal bis zum Ende des Erfassungszeitraums (7.4.1981) bzw. bis zu ihrem Tod zu verfolgen. - In einer Aktion, bei der 223 Briefe verschickt wurden, konnte eine vollständige follow-up-Studie erzielt werden. Pro Patient mußten teilweise bis zu 4 Adressen angeschrieben werden (92 Schreiben gingen an die Patienten selbst, 114 an Ärzte, 16 an Ämter für Öffentliche Ordnung und 1 an den Vermieter, bei dem der Patient zur Miete wohnte).

Bei allen angeschriebenen Patienten konnte auf diese Weise mit Sicherheit entweder deren Todesdatum oder deren Überleben bis zum Ende des Erfassungszeitraums dokumentiert werden. Bei allen anderen - nicht angeschriebenen - Patienten wurden die Termine für die Kontrolluntersuchung regelmäßig eingehalten, ohne daß bis zum Ende des Erfassungszeitraums ein weiterer Termin fällig geworden wäre. So lieferte bei diesen Patienten dasjenige Datum die sichere Information

für die Überlebenszeit, zu dem sie letztmals an der HNO-Klinik Tübingen nachuntersucht worden waren. Die reale Überlebenszeit ging bei ihnen über diese Daten hinaus; da aber die Kontrolltermine im äußersten Fall nicht länger als 5 Monate zurücklagen, erschien es nicht notwendig, das Schicksal dieser Patienten weiterzuverfolgen.- Wies die follow-up-Studie einen Patienten am Ende des Erfassungszeitraums als lebend aus oder konnte - bei Einhaltung des Kontrolltermins - ein Patient zum letzten Untersuchungstermin als lebend eingestuft werden, so wurde dieser Sachverhalt als "zensierte Überlebenszeit" definiert. Dasselbe gilt für die nicht tumorbedingt verstorbenen Patienten; auch ihre Überlebenszeit wurde als "zensiert" behandelt.Im Gegensatz dazu stand die echte Überlebenszeit der tumorbedingt verstorbenen Patienten.

Die eben erläuterte Differenzierung der Überlebenszeiten war notwendig, um die von der UICC vorgeschlagene statistische Methode von KAPLAN-MEIER zur Berechnung der Überlebenskurven anwenden zu können. Die KAPLAN-MEIER-Methode besitzt gegenüber anderen Methoden den Vorteil, daß darin alle detaillierten Informationen über die angefallenen Überlebenszeiten (echt oder zensiert) enthalten sind.Eine Anwendung der Sterbetafel-Methode hätte insofern eine Vergröberung bei der Berechnung der Überlebenskurven erbracht, als hier nicht mehr die zensierten Überlebenszeiten verarbeitet worden wären, sondern nur die Informationen über die Anzahl der im Erfassungszeitraum krankheitsbedingt verstorbenen Patienten; es fänden also nur die nicht zensierten Überlebenszeiten eine Verwertung. Bei dem vorliegenden Krankengut (88 der insgesamt 136 Patienten waren am jeweiligen Stichtag noch am Leben bzw.nicht krankheitsbedingt verstorben) kam daher nur die Anwendung der KAPLAN-MEIER-Methode zur Überlebenskurvenberechnung in Frage.

Die Auswertungsergebnisse des erhobenen Datenmaterials sind im Folgenden dargestellt.

1.3 Kurze Diskussion der Wertigkeit von statistischen Erhebungen an Tumorpatienten

Neben Grundlagenforschung und wissenschaftlicher Laboratoriumsarbeit muß nach WEY 1968 zur Gewinnung von weiteren Erkenntnissen über Krebserkrankungen klinische Forschungsarbeit geleistet werden. Aus dieser Sicht sind auch retrospektive Follow-up-Studien sinnvoll.

Leider bereitet es heutzutage immer noch Schwierigkeiten, das Krankengut der Kliniken, die Tumorkranke behandeln, auf zentraler Ebene zu registrieren etwa nach dem Vorbild - wie es BOCKMÜHL et al.1967 erwähnt - des in der DDR existierenden Onkologischen Zentralinstitutes. Nur so ließen sich statistisch stichhaltigere Ergebnisse auf Grund hoher Patientenzahlen erzielen.

Die Notwendigkeit statistischer Signifikanzüberprüfung der gewonnenen Resultate - wie sie KAPLAN bei RIDER 1962 fordert - sollte dabei entgegen dem Verhalten der meisten Autoren selbstverständlich sein.

1.4 Diskussion der Inzidenz

Die oben angeführte Malignominzidenz im Tonsillenbereich von 11,3%, gemessen an allen Malignomen im HNO-Fachgebiet, wird gestützt von BOCKMÜHL et al.1967, der 14,19% berechnet; auf die letztere Prozentzahl weist auch SCHÖNDORF et al.1971 hin. In der weiteren Literatur fanden sich keine weiteren Vergleichszahlen, doch seien noch verschiedene Autoren erwähnt, die die Erkrankungshäufigkeit aus anderen Perspektiven umreißen, im weiteren auch für Karzinome und Sarkome getrennt.

Trotz der Häufigkeit von Tonsillenmalignomen im HNO-Gebiet wurde ihnen nach HYAMS 1978 in der Literatur weniger Beachtung geschenkt als den Neoplasien anderer Kopf-/Halsregionen zuteil geworden war. Dies mag nach KRÄNZL et al.1976 an der oftmaligen Kleinheit des gewonnenen Krankenguts liegen, was seiner Meinung nach wiederum auf der Tatsache beruhe, daß die Krankheit sowohl vom Otolaryngologen als auch vom Kieferchirurgen behandelt wird. Dies wäre auch eine Erklärung für die Ansicht von OEKEN et al.1960, nach der Gaumenmandelneoplasien im Bereich des HNO-Gebiets selten sind und daher nur wenige Therapiezentren

über ein ausreichend großes, nach einheitlichen Gesichtspunkten ausgewähltes Material verfügen. Häufigkeitsangaben über Tonsillenneoplasien unter sämtlichen Malignomen, die in einer Tumorfachklinik behandelt werden, sind gemäß KUP et al.1972 aufgrund traditioneller Patientenwege und bestimmter Spezialisierungen der betreffenden Einrichtung verzerrt. Trotzdem lassen sich Prozentangaben von 1% (WEY 1968), 1-3% (RAJAPASKA 1977, SCANLON et al.1967, SEDA et al.1969, SUH et al.1974) und 1-5% (MÜNDNICH 1960 anhand einer Literaturübersicht) auffinden. LINTNER et al.1967 stuft das Mandelmalignom als verhältnismäßig selten - gemessen an allen bösartigen Tumoren, ein: 0,21% bei Männern und 0,13% bei Frauen. Trotz dieses seltenen Auftretens interessiert seiner Meinung nach diese Krankheit den Otolaryngologen und Onkologen sehr, da sie eine Gruppe besonders gefährlicher und rasch metastasierender Tumoren abgibt.

Nach KUP et al.1972 sagen Bezugswerte zur Bevölkerungszahl mehr über die tatsächliche Häufigkeit aus: Er weist auf 1,0-1,2 Neuerkrankungen pro 100 000 Menschen und Jahr in den USA hin, BOCKmühl et al.1967 berechnet für die DDR dagegen nur 0,65 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner pro Jahr, was bei 17,7 Mill. Einwohnern 115 Neuerkrankungen im Jahr ergibt und 0,265% gegenüber allen anderen Malignomen.

Unter bösartigen Geschwülsten der oberen Luftwege nimmt das Tonsillenmalignom den 2. Platz ein (DOYLE et al.1978, KUP et al.1972, RAJAPASKA 1977, SCANLON et al.1967, TAPLEY et al.1959 (10%)) hinter dem Kehlkopfkrebs (KUP et al.1972) und stellt das häufigste und typischste Mesopharynxmalignom dar (KUP et al. 1972).

Überraschend mag das Ergebnis von HYAMS 1978 anmuten, wonach die weiße Rasse viel häufiger an Gaumenmandelmalignomen erkrankt als die schwarze, die nur mit 4-5% vertreten ist.

Das Verhältnis zwischen Karzinomen und Sarkomen gilt bei SCHREYER et al.1969 als ausgeglichen, nach BOCKMÜHL et al.1967 besteht - in übereinstimmung mit den von MÜNDNICH 1960 angegebenen Prozentzahlen für 19 deutsche Kliniken - ein Verhältnis Karzinom : Sarkom = 59,1% : 40,9%. Näheres hierzu in Kap.2.4.

Karzinome: Sie repräsentieren 1-3% aller Krebsarten (NEAL et al.1973, PIQUET et al.1977). WEY 1968, nach dem 1/4 aller Meso-

pharynxkarzinome von der Tonsille ausgehen, zeigt deutliche Unterschiede auf, die im Vorkommen oropharyngealer Karzinome gemessen an allen Malignomen auf verschiedenen Kontinenten bestehen: Von 1,2% am Pondeville Hospital, Massachusetts (USA) bis 7% am Tata Memorial Hospital, Bombay (Indien). Danach sind gewisse Völker vielleicht infolge ihrer Lebensgewohnheiten vom Oropharynxkarzinom vermehrt bedroht. Im Einzugsgebiet des zuletzt genannten Zentrums ist Krebs der oberen Luft- und Speisewege ausgesprochen häufig und macht 47% des gesamten Krebskrankengutes der Klinik Bombay aus. Es herrscht eine 6-7mal höhere Erkrankungsquote als in den USA und in Europa; für letzteres gibt WEY 1968 am Beispiel Basel einen Anteil von 1% an der Gesamtzahl behandelter Tumorpatienten an. Vom Tonsillenkarzinom ist wiederum vornehmlich die weiße Rasse betroffen (BERTELLI et al.1970, FLEMING et al.1976 (85%), WARD et al.1968 (93%)).

Daß das Tonsillenkarzinom auch ein veterinärmedizinisches Problem sein kann, darüber informiert uns WEY 1968, wonach Plattenepithelkarzinome bei 5 Hunderüden gesehen wurden.

Obwohl TAPLEY et al.1959 mit 1,5 - 3% aller Mundhöhlen- und Pharynxtumoren die Häufigkeit recht niedrig einstuft, ist das Gaumenmandelkarzinom bei vielen Autoren die zweithäufigste Neoplasmaform im oberen Respirationstrakt nach dem Laryngopharynxkarzinom (DAS et al.1975, FLEMING et al.1976, GIVENS et al. 1981, MALTZ et al.1974, PIQUET et al.1977, SHREWSBURY et al. 1981, WANG 1969). Andere setzen es mit dem Kehlkopfkarzinom auf eine Ebene (FLETCHER et al.1967, QUENELLE et al.1979) oder stufen es sogar als häufiger ein (QUENELLE et al.1977, ROLANDER et al.1971). Das Tonsillenkarzinom macht unter den Karzinomen der oberen Luft- und Speisewege 9,1-10% aus (DUFFY 1938, PETROVICH et al.1980, TAPLEY et al.1959, WEICHERT et al.1976) und ist im Oropharynx häufigster Tumor, gefolgt von Zungengrundtumoren (DOYLE et al.1978). Es sei - wie oben mehrmals berichtet - darauf hingewiesen, daß in den letzten Jahren besonders bei Patienten unter 50 Jahren eine starke Inzidenzzunahme zu verzeichnen ist (PETROVICH et al.1980).

Sarkome: Nach SCHMIDT-BÄUMLER 1974 kommen sie in der Praxis des HNO-Arztes nicht selten vor, doch HALAMA 1971 hält ihre Frequenz üblicherweise als verschwindend gering; dies ist nach ihm

der Grund für die Problematik statistischer Auswertungen in der Weltliteratur.

Bei WEY 1973 haben maligne Lymphome häufig ihren Ausgangspunkt im Gebiet der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. BANFI et al. 1970 bescheinigt lymphoretikulären Sarkomen ausgehend vom Waldeyerschen Rachenring ein häufiges Auftreten verglichen mit anderen Primärtumororten derselben Krankheit und auch verglichen mit anderen Neoplasmen der gleichen Region. 7% aller Non-Hodgkin-Lymphome infiltrieren den Waldeyer'schen Rachenring (HOPPE et al.1978), und bei 16,3% aller malignen Lymphome des Kopf-Halsgebietes ist der Waldeyer'sche Rachenring als Primärtumorort bestimmbar (NELIS et al.1969). In 53% (40 von 75) der malignen Lymphome im Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings ist die Gaumentonsille betroffen (WANG 1969).

2 Ergebnisse und Diskussion der Ergebnisse

2.1 Jahrgang der stationären Aufnahme, Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, Prognose, Latenzzeit, Initialsymptome, Risikofaktoren

2.1.1 Ergebnisse

Die seit 1970 in der HNO-Klinik der Universität Tübingen an einem Tumor im HNO-Bereich behandelten Patienten sind in einer separaten Tumorkartei registriert, wobei Patienten, die zwischen 1965 und 1970 erkrankt waren und sich nach 1970 weiter behandeln ließen, miterfaßt wurden. Dieser Kartei konnten 136 Krankenblätter von Patienten entnommen werden, die sich zwischen 1970 und 1981 wegen eines malignen Oropharynx-Tumors, der primär von Tonsillengewebe bzw. der Tonsillenloge seinen Ursprung genommen hatte, in Behandlung befanden. Darüber hinaus konnten 3 weitere Patienten eruiert werden, bei denen sich ein Tonsillentumor histopathologisch als Metastase eines Primärtumors aus einem anderen Organ(-system) erwies (siehe Tab.1).

Primärtumor	Männer	Frauen	Tonsillen-lokalisat.
Hypopharynx-Karzinom	1	-	rechts
Mamma-Ca.	-	1	beidseits
Ösophagus-Ca.	1	-	links

Tab.1: Patienten, deren Tonsillentumor als Metastase eines anderen Primärtumors gesichert worden war

Da die Stadieneinteilung dieser 3 Patienten sich zudem auf das vom Primärtumor befallene Organ bezog, und sich die vorliegende Studie zur Aufgabe gestellt hat, ausschließlich Tonsillenprimärtumore statistisch abzuhandeln, konnten diese 3 Fälle nicht berücksichtigt werden. (Diese Studie befaßt sich im übrigen auch mit malignen Lymphomen, also Systemerkrankungen, bei denen der Begriff "Tonsillenprimärtumor" - zumal bei höheren Stadien - umstritten sein mag; doch sind die dabei auftretenden histopathologischen Bilder dem Tonsillengewebe nicht vollkommen fremd, da die Tonsille zum erkrankten Organsystem (RHS) gehört).

Bei einem weiteren Patienten, der sich im Januar 1981 mit einem malignen Melanom der Tonsille in der HNO-Klinik vorgestellt hatte, blieb bis zum Stichtag der Studie ungeklärt, ob es sich um einen Primärtumor oder - wie beim malignen Melanom im Bereich der Mundhöhle und des Rachens ganz überwiegend der Fall - um eine Absiedlung des bekanntermaßen überaus metastasierungsfreudigen malignen Melanoms in der Tonsille handelte. Träfe letzteres zu, dann käme in erster Linie die Haut als Sitz des Primärtumors in Betracht. Da diese Frage aber nicht eindeutig abgeklärt und der Patient außerdem von anderer Seite vorbehandelt war, blieb er in der statistischen Untersuchung unberücksichtigt. Da jedoch ein derartiges histopathologisches Bild der Tonsille als Rarität von einem gewissen Interesse ist, wurde der Erhebungsbogen dieses Patienten mit den ermittelten Daten der Studie beigefügt (siehe Anlage 1). Da von einem Einzelfall statistisch keine relevanten Aussagen erwartet werden konnten, erscheint ein derartiges Vorgehen gerechtfertigt.

Die folgenden Darstellungen gehen also von den anfangs genannten 136 Patienten aus. Abb.1 gibt eine Übersicht, wie sich diese Patientenzahl auf die Kalenderjahre des Behandlungsbeginns verteilt.

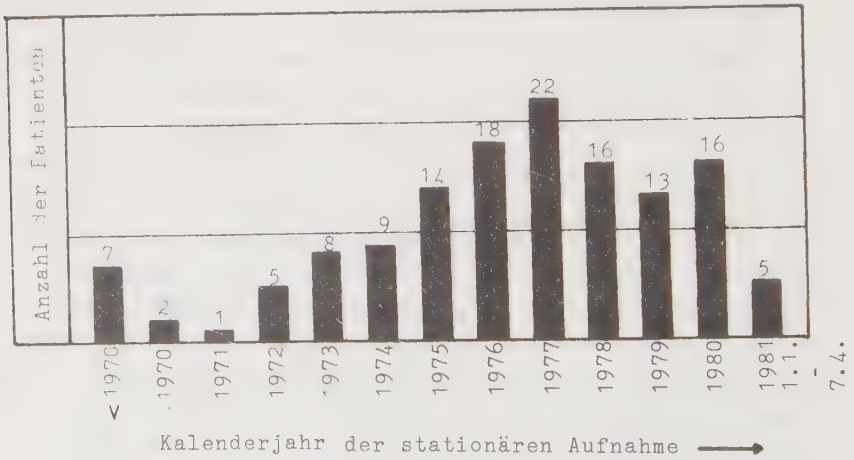


Abb.1: Einteilung der im Beobachtungszeitraum an einem Tonsillenmalignom behandelten Patienten nach dem Kalenderjahr ihrer stationären Aufnahme

Wie aus Abb.1 hervorgeht, nahm die Zahl der registrierten Tonsillenmalignome bis 1977 laufend zu, um sich dann mit einer gewissen Streuung auf einem etwas niedrigeren relativ konstanten Niveau einzupendeln.

Die Altersverteilung der Patienten mit Tonsillenmalignom (Abb.2) weist einen breiten Altersgipfel zwischen dem 46. u. dem 75. Lebensjahr auf, wobei zwischen dem 56. und 65. Lebensjahr ein absolutes Maximum zu verzeichnen ist.

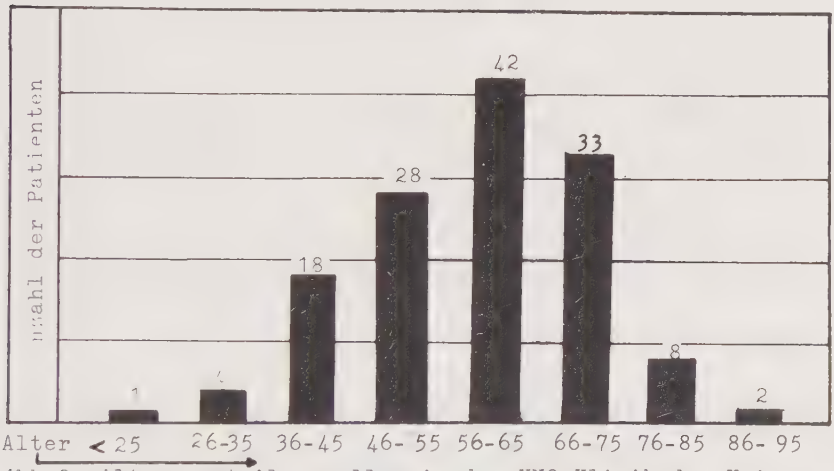


Abb.2: Altersverteilung aller in der HNO-Klinik der Universität Tübingen im Beobachtungszeitraum an einem Tonsillenmalignom behandelten Patienten

Der mit Abstand jüngste Patient, der an einem Burkittlymphom erkrankte, war 2 Jahre alt. Zwischen ihm und dem zweitjüngsten Patienten besteht ein Altersunterschied von 26 Jahren. Der älteste Patient zählte 91 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 57,9 Jahre. Während des Beobachtungszeitraums war keine Veränderung des Durchschnittsalters festzustellen.

Die Berechnung des jeweiligen Medians der Überlebensraten für die einzelnen Altersklassen ergab, wie es Tab.2 verdeutlicht, für die jüngeren Jahre (bis 39 Jahre) einen etwa um den Faktor 1,3 -3,0 höheren Wert als für die älteren (60 Jahre und älter).

Altersklasse	Median der überlebten Monate
< 40	34 Monate
40 - 49	31 Monate
50 - 59	30 Monate
60 - 69	26 Monate
70 - 79	23 Monate
≥ 80	10 Monate

Tab .2 : Medianwerte der überlebten Monate, bezogen auf verschiedene Altersklassen

Die Aufschlüsselung der an einem Tonsillenmalignom behandelten Patienten nach dem Lebensalter im Stabdiagramm (siehe Abb.3) ergibt eine Verdichtung der Erkrankungshäufigkeit zwischen dem 45. und 75. Lebensjahr.

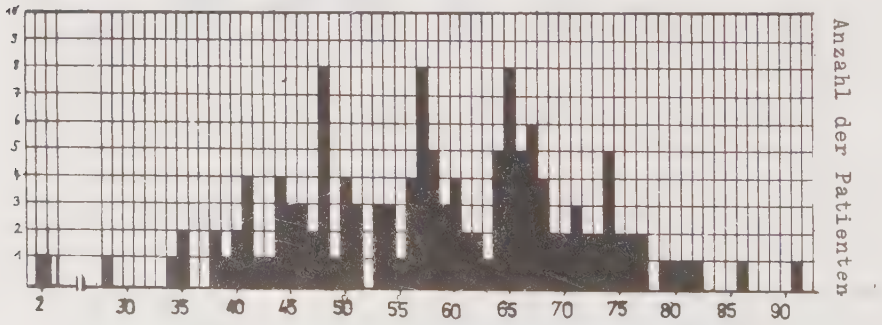


Abb.3 : Anzahl d. auf die einzelnen Lebensjahre entfallenden Patienten, dargestellt im Stabdiagramm

Mit dem χ^2-Anpassungstest konnte die Hypothese, daß die Zufallsvariable "Lebensalter" in der zu der erhobenen Patientenprobe gehörenden Grundgesamtheit normalverteilt ist, nicht verworfen werden (Prüfgröße $\chi^2 = 11,16$; Quantil $\chi^2_{0,95;6} = 12,6$).

Unter den 136 Patienten mit einem Tonsillenmalignom fanden sich 39 Frauen. dies entspricht einem Frauenanteil von 28,7 % und einem Verhältnis Männer : Frauen wie 2,5 : 1.

♂ : ♀ = 2,5 : 1

Tab.3 : Verhältnis der männlichen und weiblichen Patienten mit einem Tonsillenmalignom

Stichproben zu Beginn der Untersuchung hatten vermuten lassen, daß Frauen in einem höheren Lebensalter erkranken als Männer. Nach Abschluß der Untersuchung ergab der Durchschnittswert für das Erkrankungsalter bei den Frauen 63,03 Jahre, bei den Männern 56,54 Jahre (siehe Tab.4). Mit dem t-Test für 2 Stichproben konnte die Arbeitshypothese "beide Geschlechter haben das gleiche Erkrankungsalter" mit 95 % Wahrscheinlichkeit verworfen werden (Prüfgröße $t = 2,663$; Quantil $t_{f;0.95} = 1.657$).

Durchschnittsalter	
Männer	Frauen
56.54 Jahre	63.03 Jahre

Tab.4 : Durchschnittsalter der Geschlechter bei Tonsillenmalignom-Erkrankungen

Hinsichtlich der Prognose für Tonsillenmalignome konnten ebenfalls geschlechtsbezogene Unterschiede festgestellt werden. So waren jeweils 5 Jahre nach Krankheitsbeginn bei den Männern 47.3 % Überlebende zu registrieren, bei den Frauen dagegen 69 % (siehe Abb.4). Mit Hilfe des Logrank-Tests zum Vergleich von Überlebenszeiten ließ sich die Hypothese, daß beide Geschlechter die gleiche Prognose haben, mit 95 % Wahrscheinlichkeit verwerfen(Prüfgröße $\chi^2 = 5,47$; Quantil $\chi^2\ 0.95;1 = 3,84$). - Die 5-Jahresüberlebensrate für alle Malignomträger beträgt 53%.
Unterteilt man das Kollektiv der Tonsillenmalignome in die beiden Gruppen Karzinome und Sarkome, wobei in dieser statistischen Erhebung ausschließlich Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome die Gruppe der Sarkome vertreten, zeigen sich die in Tab.5 verdeutlichten Verhältnisse der Geschlechter.

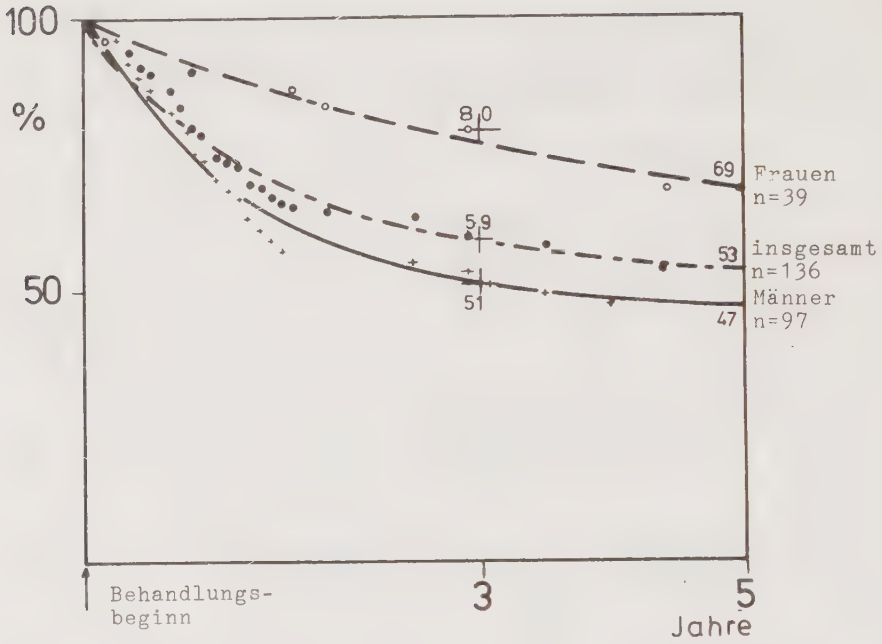


Abb.4 : Überlebenskurven von Patienten mit malignen Tonsillentumoren - getrennt nach Männern und Frauen und insgesamt -

		Karzinome	Sarkome (maligne Lymphome)	insgesamt
Anzahl	Gesamtzahl	107	29	136
	Männer	83	14	97
	Frauen	24	15	39
Verhältnis Männer:Frauen		3,5:1	1:1,1	2,5:1
Prozent	Männer	77,6 %	48,3 %	71,3 %
	Frauen	22,4 %	51,7 %	28,7 %

Tab.5 : Geschlechtsverteilung bei verschiedenen histologischen Tumorklassen

Bei den Karzinomen fand sich ein Unterschied im gemittelten Erkrankungsalter zwischen beiden Geschlechtern; bei den Männern lag das mittlere Erkrankungsalter bei 56,65, bei den Frauen bei 64 Jahren. Die Gruppe der Tonsillensarkome respektive (Non-)-Hodgkin-Tumoren ergab für Männer ein mittleres Erkrankungsalter von 52,93, für Frauen eines von 59,6 Jahren (siehe Tab.6). Anhand des t-Tests für 2 Stichproben konnte die Hypothese, daß sich zwischen den Geschlechtern das Erkrankungsalter nicht unterscheidet, bei den Tonsillenkarzinomfällen mit 95 % Wahrscheinlichkeit verworfen werden (Prüfgröße t = 12,36; Quantil $t_{0,95;100}$= 1,66); bei den malignen Tonsillenlymphomen war dies jedoch aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht möglich (Prüfgröße t=0,97; Quantil $t_{0,95;29}$=1,699).

Desweiteren wurde zunächst vermutet, daß das durchschnittliche Erkrankungsalter bei den Tonsillenkarzinomen (58,3 Jahre) , verglichen mit demjenigen bei den malignen Tonsillenlymphomen (56,38 Jahre), verschieden ist. In dieser Hinsicht konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, weder insgesamt noch getrennt bei Männern und Frauen (siehe Tab.6).

	maligne Tonsillentumore	
	Karzinome	maligne Lymphome
Männer	56,65	52,93
Frauen	64,0	59,6
Männer und Frauen zusammen	58,3	56,38

Tab.6 : Durchschnittliches Erkankungsalter -in Jahren- für Männer und Frauen (getrennt und zusammen)

Die Zeitspanne, die verstreicht zwischen dem Auftreten eines Initialsymptoms und der Diagnosestellung, nennt man Latenzzeit. Da sich diese aus der sogenannten patientenbedingten und der iatrogenen (= durch Verkennung des Krankheitsbild ärztlicherseits verursacht) Verschleppungszeit zusammensetzt, war es ursprünglich von Interesse, diese Teilbereiche statistisch genauer zu beleuchten. Doch sowohl die patientenbedingte als auch die iatrogene Verschleppungszeit waren in den Krankenblättern anamnestisch in nur wenigen Fällen erfaßt und konnten aus diesem Grund keiner Auswertung zugeführt werden. Ergänzend sei erwähnt, daß insgesamt 12 Patienten eruiert werden konnten, die nach der Erstuntersuchung beim Haus- bzw. Facharzt zuerst auf eine anderslautende Diagnose hin behandelt worden waren, bevor sie sich in der HNO-Klinik Tübingen vorstellten. So lautete die Erstdiagnose bei 6 dieser 12 Patienten auf Tonsillitis (u.a. auch Moncytenangina u. Angina Plaut Vinceti), bei 1 Patienten auf nekrotisierende Tonsillitis, bei 2 auf Peritonsillarabzeß, bei 1 auf Mundbodenphlegmone und bei 1 weiteren ganz allgemein auf "Racheninfekt". Schließlich sei noch der 12. Patient erwähnt, bei dem schon längere Zeit eine Tonsillenmitbeteiligung im Rahmen einer Lymphknoten-Tbc bekannt war, worauf sich aber allem Anschein nach ein Non-Hodgkin-Lymphom aufgepflanzt hatte.

Bei 123 von 136 Patienten fanden sich Angaben über die Latenzzeit (siehe hiezu auch Tab.7 und Abb.5).
Wie aus Tab.7 und Abb.5 ersichtlich, kamen innerhalb der ersten 2 Monate nach einem Initialsymptom 63 von 123 Patienten mit Tonsillenmalignom in die HNO-Klinik (=51,2 %); innerhalb der ersten 3 Monate lag dieser Anteil bei 76 Patienten = 61,8 %. Demgegenüber war 6 Monate nach dem Auftreten von Initialsymptomen bei einem relativ hohen Anteil von 18,7 % noch keine Diagnose gestellt bzw.keine angemessene Therapie eingeleitet worden. Im Extremfall betrug die Latenzzeit bei einem Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom 66 Monate. Im Median vergingen 2,0 Monate zwischen Initialsymtom und Behandlungsbeginn, im arithmetischen Mittel 4,9 Monate.

Tab.7 : Verteilung der Latenzzeit (Initialsymptom - richtige Diagnosestellung), geschlechtsbezogen und insgesamt

Latenzzeit -Monate-	Männer Anzahl	Männer %	Frauen Anzahl	Frauen %	insgesamt Anzahl	insgesamt %
0	1	1,1	-	-	1	0,8
1	26	29,2	11	32,4	37	30,1
2	19	21,3	6	17,7	25	20,3
3	12	13,5	1	2,9	13	10,6
4	8	9,0	3	8,9	11	8,9
5	4	4,5	1	2,9	5	4,1
6	6	6,8	2	5,9	8	6,5
7	4	4,5	1	2,9	5	4,1
8	2	2,3	-	-	2	1,6
10	1	1,1	1	2,9	2	1,6
12	1	1,1	4	11,8	5	4,1
13	1	1,1	-	-	1	0,8
18	2	2,3	2	5,9	4	3,3
21	1	1,1	-	-	1	0,8
24	-	-	1	2,9	1	0,8
34	-	-	1	2,9	1	0,8
66	1	1,1	-	-	1	0,8
	89	100,0	34	100,0	123	100,0
Median - Monate		2,0		2,5		2,0
Arithmetisches Mittel (Monate)		4,4		6,3		4,9

Tab.8 : Anteil der Patienten, die innerhalb der angegebenen Latenzzeit diagnostisch erkannt wurden, abhängig vom jeweiligen Geschlecht (Basis für Prozentzahlen: Männer n=89, Frauen n=34)

Latenzzeit -Monate-	Männer %	Männer % kumulativ	Frauen %	Frauen % kumulativ
0 - 3	65,1	65,1	53,0	53,0
3 - 6	20,3	85,4	17,7	70,7
6 - 9	6,8	92,2	2,9	73,6
9 -12	2,2	94,4	14,7	88,3
12 -66	5,6	100,0	11,7	100,0

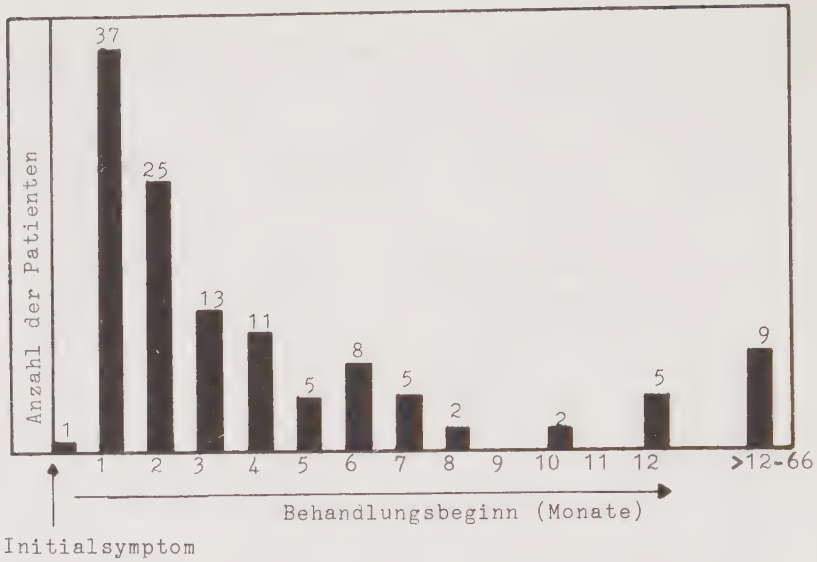


Abb.5 : Die Abbildung zeigt, wieviele Patienten nach einer bestimmten Latenzzeit einer Behandlung zugeführt werden konnten (Latenzzeit = Zeitspanne zwischen Initialsymptom und Diagnosestellung bzw.Behandlungsbeginn

Eine Abhängigkeit der Latenzzeit vom Alter konnte nicht festgestellt werden. Hingegen läßt sich aus Tab.8 ablesen, daß innerhalb der ersten 3 Monate 65,1% der männlichen, aber nur 53,0% der weiblichen Patienten einer Diagnose bzw.Behandlung zugeführt werden konnten; innerhalb der ersten 6 Monate waren es 85,4 % der Männer gegenüber 70,7 % der Frauen.

Nach einer Latenzzeit von 9 Monaten blieben 7,8 % der Männer und immerhin noch 26,4 % der Frauen ohne angemessene Behandlung. Entsprechend unterschied sich auch der Median der Latenzzeit bei Männern und Frauen; bei den Männern betrug er 2,0, bei den Frauen 2,5 Monate. Das arithmetische Mittel der Männer lag bei 4,4, das der Frauen bei 6,3 Monaten. Auf Grund der ermittelten Werte deutet sich eine Abhängigkeit der Latenzzeit vom Geschlecht zumindest an.

Bei den Tonsillenkarzinomen ergab sich indessen eine deut-

liche Abhängigkeit zwischen dem Stadium der Erkrankung bei Diagnosestellung und der Latenzzeit. Wie Tab.9 verdeutlicht, konnte hier bei einer Latenzzeit bis zu 2 Monaten ein Anteil der Stadium-III/IV-Tumoren von 61,2 % errechnet werden, der bei einer 3-6-monatigen Latenzzeit auf 77,8 % anstieg und nach einer initialen Symptomatik von mehr als 6 Monaten mit 94,1 % den Löwenanteil erreichte.- Bei den malignen Tonsillenlymphomen ließ sich eine derartige Beziehung zwischen Stadium und Latenzzeit nicht feststellen.

Latenzzeit [Monate]	Stadium		
	I-IV	III-IV (TNM)	
	Patientenzahl n=		%
0 - 2	49	30	61.2
3 - 6	36	28	77,8
>6	17	16	94,1
Σ	102	74	72,5

Tab.9: Stadium III/IV-Anteil der Karzinome verschiedenen Latenzzeiten zugeordnet

Beschwerden	Karzinome		mal.Lymphome		zusammen	
	n=107	%	n=27	%	n=134	%
symtomlos	5	4,7	-	-	5	3,7
Kratzen im Hals	6	5,6	2	7,4	8	6,0
Schluckbeschwerden	36	33,6	2	7,4	38	28,4
Fremdkörpergefühl	2	1,9	6	22,2	8	6,0
Otalgie	4	3,7	-	-	4	3,0
Kieferklemme	1	0.9	-	-	1	0,7
vergröß.Halslymphkn.	22	20,6	4	14,8	26	19,4
mehrere Symptome gleichzeitig	31	29,0	13	48,2	44	32,8
Σ	107	100,0	27	100,0	134	100,0

Tab.10 : Absolute und relative Häufigkeiten der von den Patienten angegebenen Beschwerdensymtomatik bei Tonsillenkarzinomen und malignen Tonsillenlymphomen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Faßt man die initiale Beschwerdensymptomatik der Tonsillenmalignome bei Diagnosestellung ins Auge, dann läßt sich die Tab.10 erstellen (in den Krankenakten war bei 134 der 136 Tonsillentumorpatienten die Beschwerdensymptomatik festgehalten worden).

Eine etwaige Abhängigkeit zwischen Krankheitsstadium und Art der Tumorsymptomatik ließ sich nicht erkennen. In der Sparte der Tonsillenkarzinome ist festzuhalten, daß mit 33,6 % in erster Linie Schluckbeschwerden genannt wurden; mehrere Symptome gleichzeitig gaben 29 % der Karzinompatienten an; an dritter Stelle in der Häufigkeit stand mit immerhin noch 20,6 % die Symptomatik der vergrößerten Halslymphknoten. - Während bei den Tonsillenkarzinomen 3 Verteilungsschwerpunkte in der Symptomatik registriert wurden, zeigt sich bei den malignen Tonsillenlymphomen lediglich 1 Verteilungsschwerpunkt: 48,2 %, also knapp die Hälfte der Patienten gab hier gleich mehrere Symptome gleichzeitig in der Beschwerdencharakteristik an. Aus anamnestischer und diagnostischer Sicht erscheint es interessant, daß von immerhin 4,7 % der Tonsillenkarzinomträger keine Symptome angegeben werden konnten und der Tumor rein zufällig entdeckt wurde.

Über den Risikofaktor "Abusus von Tabak und/oder Alkohol" waren die Angaben in den Krankenakten unvollständig dokumentiert. Lediglich bei 35 von 136 Patienten konnten den Akten einschlägige Daten entnommen werden. Bei 3 Patienten war die Frage nach Alkohol- oder Nikotinabusus ausdrücklich verneint. Unter den verbleibenden Fällen befanden sich nur 2 Frauen mit Alkoholabusus; beide verneinten einen Nikotinabusus. Bei dieser mehr als dürftigen Erfassung entsprechender Daten beim weiblichen Geschlecht war es unmöglich, eine vergleichende Darstellung über Männer und Frauen zu fertigen. 12 Patienten bekannten sich sowohl zu einem Alkohol- als auch einem Nikotinabusus.

Trotz der eben erwähnten spärlichen Angaben ließ sich über die Tonsillenkarzinome die Tab.11 erstellen. Für die ma-

lignen Tonsillenlymphome mußte eine vergleichende Aufstellung entfallen, da sich bei keinem dieser Patienten Angaben fanden.

Wenn auch die Dunkelziffer beim Mißbrauch von Alkohol und Nikotin hoch sein dürfte, so fällt dennoch auf, daß beim höchsten Stadium IV die als gesichert geltenden Raucher und Trinker die höheren Prozentzahlen stellen gegenüber der Besetzungsstärke aller übrigen in das gleiche Stadium einzustufenden Karzinompatienten.

Über den Umfang des Genußmittelverbrauchs enthielten die Krankenakten so gut wie keine Angaben.

Stadium	Abusus von Alkohol n=26		Nikotin n=16		Alkohol und/oder Nikotin n=30		Übrige Patienten n=72	
I	2	7,7 %	3	18,7 %	4	13,3 %	7	9,7 %
II	5	19,2 %	2	12,5 %	5	16,7 %	11	15,3 %
III	8	30,8 %	5	31,3 %	8	26,7 %	31	43,1 %
IV	11	42,3 %	6	37,5 %	13	43,3 %	23	31,9 %
Σ	26	100,0 %	16	100,0 %	30	100,0 %	72	100,0 %

→102←

Tab.11: Absolute und relative Häufigkeiten der Patienten mit Abusus von Genußmitteln, korreliert mit dem Krankheitsstadium bei Diagnosestellung im Vergleich mit allen übrigen Patienten, die ohne einschlägige Angaben geblieben sind.

2.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Tonsillenmalignom als Metastase (Erg.vgl.S.9-10)

Histopathologisch gesicherte Metastasen aus anderen Organmalignomen in der Tonsille sind eine Seltenheit (DRAIZIN et al.1978, HALAMA 1971, MÜNDNICH 1960). Das rare Auftreten von Metastasen in der Gaumenmandel dürfte mit den besonderen anatomischen Gegebenheiten dieses Organs zusammenhängen. BOCKMÜHL et al.1967 begründet diesen Sachverhalt mit der Vielzahl von retikuloendothelialen Zellkomplexen in dem lymphatischen Tonsillengewebe, was auf eine hohe Abwehrbereitschaft hinweist. Die Tonsille zeigt nur efferente und keine afferenten Lymphgefäße (DRAIZIN et al.1978, BROWNSON et al.1979), was lymphogene Metastasierung unwahrscheinlich macht. Der einzig denkbare Absiedlungsweg ist nach DRAIZIN et al.1978 und BROWNSON et al.1979 der hämatogene. Die klinische Natur der meisten Organtumor-Malignome bekräftigt nach HYAMS 1978 eine hämatogene Absiedlung.

Befindet sich der Primärtumor in anatomischer Nachbarschaft zur Tonsille - im vorliegenden Krankengut das Hypopharynx-Karzinom und evtl. auch das Ösophagus-Karzinom (Tab.1) -, dann liegt die Möglichkeit der Kontaktmetastasierung durch Tumorzellabschilferung ebenso nahe. Doch nach dem heutigen Stand wird diese Möglichkeit abgelehnt (SCHÖNDORF et al.1971). THOMAS (1972) schildert 5 Patienten mit laryngopharyngealem Plattenepithelkarzinom, das jeweils dem Tonsillenbefall vorausgehend auftrat, und wirft so das Problem Kontaktmetastasierung auf, deutet die Tonsillenerkrankung dann aber als Zweittumorerkrankung, die - wie unten in Kap.2.3 ersichtlich - durchaus keine Seltenheit darstellt. WEY 1960 diskutiert dieses Thema, ohne sich endgültig festzulegen. Bei vermeintlicher Zweittumorerkrankung kann zuweilen auch ein ausgedehntes submuköses Malignom vorliegen.

DRAIZIN et al.1978 führt Primärtumororgane an, die vorwiegend für eine Metastasierung in die Tonsille verantwortlich sind: Niere, Mamma, Lunge, Magen und Haut (malignes Melanom). Nach BARTON et al.1980 rezidivierte ein Mammakarzinom auf diese Weise. Dagegen schildert KUTTY 1971 eine absolute Rarität: ein in die Tonsille metastasiertes Chorionkarzinom nach Hysterekto-

mie. Im übrigen wurde das Gallenwegskarzinom als Ursache in dieser Hinsicht bekannt (CASTEDELLO bei WEY 1968). Nach CAJG-FINGER et al.1973, MÜNDNICH 1960 und WEY 1968 metastasiert am häufigsten das Hypernephrom in die Tonsille.

BROWNSON et al.1979 versucht, eine Beziehung zwischen Primärtumorhistopathologie und der Seite der betroffenen Gaumenmandel herzustellen. Danach waren bei einseitigem Mandeltumor neben dem Hypernephrom Karzinome der Mamma und der Bronchien verantwortlich, wobei ein Tonsillenbefall links gegenüber einem rechtsseitigem im Verhältnis 11:4 überwog. Bei einem Drittel war der Befall beidseits: Neben Seminom und Adenokarzinom des Magens und der Brust zeigte vor allem das maligne Melanom eine Vorliebe für beidseitigen Befall; für Hypernephrome ist dies der Ausnahmefall. BROWNSON et al.1979 fand den Unterschied zwischen malignem Melanom und Hypernephrom überraschend, da beide Tumoren stark zu hämatogener Metastasierung neigen. Zwischen Primärtumorerkrankung und Mandelbefall verstreichen mitunter viele Jahre, wie am Beispiel des malignen Melanoms bei TODD et al.1974 gezeigt wird.

Schwierig wird es bei M.Hodgkin (TODD et al.1974) und auch den Non-Hodgkin-Tumoren, die Tonsille als Metastasierungsort zu bezeichnen, da es sich hierbei um Systemerkrankungen des RHS handelt.

Die Möglichkeit des doppelseitigen metastatischen Tonsillenbefalls rechtfertigt nach DRAIZIN et al.1978 die beidseitige Tonsillektomie.

Zeitlicher Inzidenzverlauf (Erg.vgl.S.10-11)

Während BOCKMÜHL et al.1967 in den Jahren 1954-1958 und SEEBER 1964 von 1953-1962 konstante Neuerkrankungsraten registrieren, verbucht SHUMRICK 1976 in den USA einen Jahr für Jahr stetigen Zuwachs an Neuerkrankungen. Mit der Neuerkrankungsrate verschieben sich in den USA das Erkrankungsalter zu den Jüngeren und das Geschlecht immer mehr zu Lasten der Frauen. Die in Abb.1 bis 1974 geringere Fallzahl dürfte weniger in einer damals niedrigeren Morbiditätsrate der Bevölkerung im Einzugsgebiet der HNO-Klinik Tübingen begründet sein, als vielmehr in einer während der Aufbauphase der Tumorkartei noch lückenhaften Erfassung.

Übersicht 1

Tonsillen-malignome	Pat.-zahl n	Häufigste Altersklasse (D=Dekade, J=Jahre)	Alters-spanne (in Jahren)	Durch-schnitts-alter (in Jahren)
DAS et al. 1973	25	5.+6.D (64%)	6-79	
DIETZ et al. 1979	125			59,8
KRÄNZL et al.1976	31	60-80J	38-90	60
KUP et al. 1972	46	50-80J		
LINTNER et al. 1967	46	61-70J (43%)	18-88	
MARTIN et al.1941	157	6.D (30%)	11-94	57
MÜNDNICH 1960	120	7.D		
OEKEN et al. 1960	168	6.-8.D (87%)		
SCANLON et al. 1967	131	5.-7.D (79%)		
SCHREYER et al. 1969	49			58,7
SCHULZ 1965*	305	7.D (33%)		
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984 (eig. Ergebn.)	136	56-65J (31%) 46-75J (76%)	2-91	57,9
Sarkome				
BANFI et al.1970*	225	5.+6.D		
BOCKMÜHL et al. 1967	217	55-70J(42%)		
DUBOIS et al. 1974	25	50-60J (28%) <20J (24%) >40J (76%)		
ENNUYER et al. 1973*	361	6.+7.D (48%)		
FULLER et al. 1962*	278	50-70J(43%)		
HOPPE et al. 1978*	51		2,5-86	56,2 Median:59
HYAMS 1978	194	40-69J (54%)	1.-10.D	
KATENKAMP et al. 1979*	96		4-90	
LINTNER et al. 1967	21	7.D	11-80	
SHANMUGHAM 1978	10	7.D		
WANG 1969*	75	6.+7.D(66%)	1.- 8.D	
WEY 1968	6		44-72	
WONG et al. 1975*	128	7.D(37%)	<20-95	
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	29		2-82	56,38

* BANFI et al.1970: Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings
* ENNUYER et al.1973: Gesamter aero-digestiver Bereich
* FULLER et al.1962: Maligne Lymphome bzw.Sarkome allgemein
* HOPPE et al.1978: Bereich dees Waldeyer'schen Rachenrings
* KATENKAMP et al.1979: Sarkome des Epi- u. Mesopharynx
* SCHULZ 1965: Einschl. Malignome des weichen Gaumens
* WANG 1969: Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings
* WONG et al.1975: Sarkome der Kopf-Hals-Region

übersicht 2

Karzinome	Pat.-zahl n	Häufigste Altersklasse (D=Dekade, J=Jahre)	Alters-spanne (in Jahren)	Durch-schnitts-alter (in Jahren)
ALTH et al. 1976	469	7.D(35,8%) 6.D(25,6%) 8.D(20,3%)		
ANDREWS et al1972	50	6.+7.D(74%)	40-83	
BAKER et al. 1965	66	5.D(46%)	38-81	
BARRS et al. 1979*	145	6.+7.D(68%)		60
BOCKMÜHL et al. 1967	314	7.D(41%)		
CARDINALE et al. 1977	65		41-89	59
CHEN et al. 1975	123	6.D(39%) 40-70J(82%)		
CHENG et al. 1980*	66	55-59J(24%)		
DOYLE et al. 1978	155			61,7
EDSTRÖM et al1978	37			67,3
FLEMING et al. 1976	65	6.D(33,8%) 6.+7.D(65%)	29-80	57,4
FLETCHER et al. 1966*	262	7.D(36%) 6.-8.D(86%)		
GIVENS et al.1981	104	6.+7.D(65%)		60
GLANZMANN et al. 1975	320	55-65J(38%)	35-80	
GLANZMANN et al. 1978	161	6.-8.D(86%)		
HYAMS 1978	910	7.D(35%) 40-69J(82%)		
LINTNER et al1967	23	6.+7.D	41-90	
MALTZ et al. 1974	36	6.+7.D(72%)	20-79	57,4
MANTRAVADI et al. 1978	117	6.+7.D(60%)		59
NEAL et al. 1973	30	6.+7.D(70%)	41-76	62
PEREZ et al. 1970	134	6.+7.D		
PEREZ et al. 1976II	195	6.D(42%)		
PETROVICH et al. 1980	205	6.+7.D	30-85	59
RIDER 1962	263	ca 65J		
SEDA et al. 1969	32	50-79J(91%)		
TERZ et al. 1967	650	50-60J(65%)	32-91	
WANG 1972	262	6.+7.D(69%)		
WARD et al. 1968	135	6.D(43%)	30-84	
WEY 1968	55	6.+7.D(69%)	40-86	
WHICKER et al1974	86	51-70J(73%)	41-89	
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107			58,3

* BARRS et al.1979: einschl.Zungengrundkarzinome
* CHENG et al.1980: einschl.Karzinome des vord.Gaumenbogens und des weichen Gaumens
* FLETCHER et al.1966: einschl.Karzinome des weichen Gaumens

Altersdichte (Erg.vgl.S.11-12)

Der Gipfel der Altersverteilung lag in der vorliegenden Studie zwischen dem 56.-65. Lebensjahr (Abb.2) und das Durchschnittsalter bei 57,9 Jahren. Die Resultate entsprechen damit - Karzinome und Sarkome zusammengenommen - denjenigen mehrerer Autoren (siehe übersicht 1 - Malignome -).

Weil es darüberhinaus viele Autoren gibt, die entweder nur Karzinome oder nur Sarkome ins Auge fassen, geben die übersichten 1 (Sarkome) und 2 (Karzinome) einen überblick über die Altersverteilung getrennt nach den beiden großen Histologieklassen.

Danach stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denjenigen anderer Autoren weitgehend überein.

MARTIN et al.1941 sieht in der Altersverteilung von Tonsillenmalignomen keinen Unterschied zu den meisten übrigen Malignomen des oberen aero-digestiven Traktes und hält übrigens bei Kindern Malignome der Rachenmandel für häufiger als die der Gaumenmandel. Nach LINTNER et al.1967 kann ein Tonsillentumor grundsätzlich in jedem Alter auftreten.

Die Sarkomaufstellung in übersicht 1 läßt zwar nicht so sehr einen von Karzinomen verschiedenen Altersgipfel erkennen, dafür fällt aber die viel größere Altersamplitude auf. Jüngere Menschen erkranken eher an einem sarkomatösen als an einem karzinomatösen Tonsillenleiden. Diese Beobachtung machten eine ganze Reihe von Autoren (BOCKMÜHL et al.1967, DAS et al.1975, DUBOIS et al.1974, ENNUYER et al.1973, GANZ 1981, HALAMA 1971, KRÄNZL et al.1976, KUP et al.1972, LINTNER et al.1967, SCANLON et al. 1967, SEEBER 1964, OEKEN et al.1960, MÜNDNICH 1968, WONG et al. 1975). So weisen besonders BERTELLI et al.1970, DAS et al.1975, LINTNER et al.1967, ENNUYER et al.1973, HALAMA 1971, GANZ 1981, SEEBER 1964 und WONG et al.1975 auf Sarkomerkrankungen schon während der ersten beiden Lebensdekaden hin. Zum Teil tritt also das Sarkom schon im Kindesalter und Säuglingsalter zutage (MÜNDNICH 1960 verweist auf Literatur). Dies geht mit der vorliegenden Studie konform, in der ein erst 2-jähriger Junge erkrankte, der jüngste Karzinompatient war dagegen 28 Jahre alt. Indem SEEBER Karzinome ausschließlich erst ab der 5. Dekade vorfand, Sarkome aber schon ab der 1., schloß er daraus, daß

die sarkomatösen Erkrankungen eine weitere Altersspanne haben.

Obwohl die meisten Sarkome und Karzinome erst im Alter auftreten, schlägt sich die Disposition der ersteren zu jüngeren Jahren in einem für Sarkome etwas niedrigeren Durchschnittsalter nieder.In der Literatur wird eine Differenz von 2,4-7,4 Jahre angegeben (HALAMA 1971, KUP et al.1972, OEKEN et al. 1960). KRÄNZL et al.1976 stuft bis zum 50. Lebensjahr Sarkome und ab dem 60.Lebensjahr Karzinome als häufiger ein. WEY 1968 hält anhand von Literaturstudien das 20. bis 40. Lebensjahr als für Tonsillensarkome prädisponiert. Bei DUBOIS et al.1974 zeichnen sich für Sarkome 2 Altersgipfel ab: der eine mit 24% unter 20 Jahren, der andere mit 76% über 40 Jahren.

Dies heißt aber nicht, daß Karzinome in jungen Jahren nicht vorkommen. So registriert SHUMRICK 1975 eine für ihn überraschend hohe Fallzahl unter dem 30. Lebensjahr, 2 Patienten waren erst 20 Jahre alt. Sicherlich mag die Karzinomerkrankung unter dem 40. Lebensjahr die Ausnahme sein (JOHNSTON et.al. 1977, LINTNER et al.1967, WANG 1972, PETROVICH et al.1980), doch die Schilderung dieser seltenen Fälle beeindruckt um so mehr: GRIEBSCH 1970 erwähnt ein plattenepithelkarzinom-ähnliches Bild bei einem 8-jährigen Knaben; dabei wird eine Entwicklungseigenart, die durch überschußbildung einen bösartigen Tumor vortäuschen kann, diskutiert und läßt den Autor die biologische Wertigkeit des Tumors mit Zurückhaltung beurteilen.

Als Resümee sei nochmals auf die übersichten 1-2 verwiesen: Tonsillenmalignome haben ihren Altersgipfel zumeist in der 6. und 7. Dekade, und zwar sowohl Karzinome (mit GANZ 1981 übereinstimmend) als auch Sarkome, wobei erstere in der Jugend aber wenig vertreten sind. Das Karzinom neigt mehr zum höheren Lebensalter (CONCANNON 1971). Doch wie SHUMRICK 1975 stellt auch DOYLE et al.1978 ein für Karzinome fallendes Durchschnittsalter fest: Betrug es 1938 bis 1957 noch 65,9 Jahre, sank es 1958 bis 1971 auf 59,8 Jahre.

Erkrankungsalter/Prognose (Erg.vgl.S.11-12)

Die Tatsache, daß der Tonsillenkrebs noch immer eine der schlechtesten Prognosen im HNO-Fachgebiet hat, steht nach WEY 1968. Besteht aber nun eine Korrelation zwischen Erkrankungsalter und Prognose? Dieser Frage sei im Folgenden nachgegangen.

Nach der vorliegenden Studie (Tab.2) weisen Patienten unter 40 Jahren mit 34 Monaten einen höheren überlebensmedian auf als diejenigen höheren Alters, bei denen dieser Parameter kontinuierlich mit zunehmendem Erkrankungsalter bis auf 10 Monate für 80-Jährige und Ältere abnahm. KRÄNZL et al.1976 registriert in seinem Krankengut eine merklich schlechtere Prognose jenseits des 80. Lebensjahres und führt dies zurück auf den in dieser Gruppe vorherrschenden schlechten Allgemeinzustand und die fortgeschrittene Tumorgröße. WEY 1968 stellt dagegen bei über 70-Jährigen eine höhere 5-Jahres-überlebensrate als bei Jüngeren fest. Mit 11 Patienten waren die über 70-Jährigen bei ihm allerdings schwach vertreten. MARTIN et al.1941 sieht Malignompatienten in der 5. Dekade in einem prognostisch günstigeren Licht als die über 50-Jährigen und auch günstiger als die Patienten unter 40 Jahren. Er führt dafür als Gründe an: Unter 40 Jahren herrsche ein malignerer histopathologischer Geschwulsttypus vor und die älteren Patienten über 50 Jahre seien außerstande, etwaigen Behandlungskomplikationen zu widerstehen. Bei OEKEN et al.1960 schließlich werden Therapieerfolge bei Malignompatienten mit steigendem Lebensalter nicht schlechter. Sein Krankengut (n=178) erscheint ansprechend groß. Demnach lassen sich die in der Studie gemachten Beobachtungen über Alter und Prognose nicht eindeutig bestätigen.

Die sich widersprechenden Feststellungen mögen sich u.a. dadurch erklären, daß selbst größere HNO-Zentren zu wenige Patienten mit dieser Erkrankung registrieren konnten, um aus diesem, oftmals auch noch selektierten, Krankengut statistisch verläßlichere Aussagen zu gewinnen - ein Hauptproblem für Studien über Tonsillenmalignome. Zudem ist in den einzelnen Studien das Zahlenverhältnis von Karzinompatienten zu Sarkompatienten verschieden groß. Mangels Fallzahl erschien es von geringem Nutzen, die vorliegende Studie in Karzinom- und Sarkompatienten aufzuteilen; verschiedene Autoren haben jedoch, wie sich aus den nachstehenden Ausführungen ergibt, eine solche Trennung vorgenommen.

Karzinome: Bei JOHNSTON et al.1977 lebten von den unter 40-jährigen Patienten (mit n=11 schwach vertreten) nach 5 Jahren nur noch 14% gegenüber 48% bei den älteren. Seine Begründung:

1. Verschleppung der Diagnose bei jungen Patienten,
2. biologisch aggressivere Krankheit bei den jüngeren Patienten,
3. inadäquate Behandlung.

TAPLEY et al.1959 und PETROVICH et al.1980 sehen die überlebensraten dagegen bei allen Lebensaltern gleichverteilt; demzufolge trage das Alter bei Krankheitsbeginn wenig zur späteren Prognose bei. Letzterer berechnet 17% überlebende (n=25) f.die unter 50-Jährigen gegenüber 15% für die über 50-Jährigen (n=180) nach 5 Jahren und verweist auf einen nicht signifikanten Unterschied (p=0,4). Auch MANTRAVADI et al.1978 sieht keine Beziehung zwischen Alter und erfolgreicher Tumorkontrolle, doch tragen nach seiner Ansicht schlechter Allgemeinzustand, Arteriosklerose u. interkurrente Infekte zum häufigeren Tod im Alter trotz lokaler Tumorkontrolle bei. TERZ et al.1967 (n=650) gibt für die 4. Dekade die höchste Prozentrate von Langzeitüberlebenden (39%) an und registriert eine progressive Abnahme der Heilungsrate mit zunehmendem Alter.

Sarkome: DUBOIS et al.1974 erhält bei Sarkompatienten die besten Resultate in der 6. Dekade, bei älteren und Kindern unter 10 Jahren erzielt er keine Heilung; dagegen schneiden Jugendliche im Alter von 10-20 Jahren wiederum günstig ab. Der Autor hütet sich aber davor, aus dem Erkrankungsalter angesichts einer kleinen Fallzahl prognostische Schlüsse zu ziehen. HALAMA 1971, der die primären Sarkome der Gaumentonsille unter besonderer Berücksichtigung von Retikulosarkomen studiert, erklärt die Prognose gerade bei Jugendlichen als ernster infolge schneller fortschreitenden infiltrativen Tumorwachstums. WANG 1969 kann keine prognostischen Unterschiede zwischen den Altersklassen feststellen.

Hinsichtlich der auch hier widersprüchlichen Resultate seien wegen der oft geringen Fallzahl bei ausschließlicher Tonsillenbetrachtung noch einige Autoren angeführt, die maligne Lymphome entweder des gesamten Waldeyer'schen Rachenrings, der Kopf-Hals-Region oder unabhängig von dem Primärtumorort betrachten. ENNUYER et al.1972, ENNUYER et al.1973, die Lymphoretikulosarkome der oberen aero-digestiven Wege betrachten, plädieren für eine mit dem Alter ansteigende Letalität. Bei ihnen liegt die

Heilungsziffer im 4. und 5. Dezennium am höchsten (54 von 98), jenseits der 5. Dekade senkt sich aber die Geheiltenquote wieder, weil sich die allgemeine Sterblichkeit erhöht. Dabei wurde ein bis dahin wenig bekannter Sachverhalt herausgestellt, nämlich daß eine Heilung auch im Alter unter 20 Jahren erhofft werden kann.

HESS et al.1974 (n=105) sieht eine höhere 5-Jahres-überlebensrate für Jüngere unter 40 Jahren (32%), verglichen mit den Patienten über 40 Jahren (19%); die Differenz übertrifft dabei klar die natürliche Sterblichkeit, die zu Lasten des Alters geht. WONG et al.1975 (n=83) erkennt bei Non-Hodgkin-Lymphomen der Kopf-Halsregion eine signifikant bessere Prognose für Patienten unter 40 Jahren gegenüber älteren (p=0,01). Er teilt die Patienten über 40 noch in 2 Gruppen ein: 1. bis 64 Jahre, 2. über 64 Jahre. Hierbei kann er keine signifikante prognostische Differenz beobachten (p=0,41).

Geschlechterverteilung (Erg.vgl.S.13-14)

Die in vorliegender Studie gemachte Beobachtung der ungleichen Geschlechterverteilung wird anhand der Übersicht 3 für Tonsillenmalignome bestätigt: Alle Autoren vermelden einen höheren Männeranteil gegenüber dem von Frauen; das Verhältnis reicht von 1,5-7,3 : 1 und die Prozentangabe für Männer von 56,5 - 88%. Dieses zahlenmäßige Dominieren von männlichen Malignompatienten registrieren auch BERTELLI et al.1970 und DOYLE et al.1978. SHUMRICK 1975 bringt in seine Resultate noch Dynamik: Während das Verhältnis Männer : Frauen früher 10 : 1 betrug, pendelte es sich in den letzten 6 Jahren seiner Studie bei 6:1 ein. Nach ihm ändert sich die Relation der Geschlechter immer mehr in Richtung eines wachsenden Frauenanteils.

KUP et al.1972 steht dagegen einem überwiegen des männlichen Geschlechts kritisch gegenüber: Aufgrund der von ihm gesehenen kleinen Patientenzahl stuft er sein in der Übersicht 3 aufgeführtes Resultat als nicht überzeugend ein. Um die oben gemachte Beobachtung noch weiter zu relativieren, legt er die Resultate in der DDR (unter Bezug auf BOCKMÜHL et al.1967) und in der CSSR (unter Bezug auf LINTNER et al.1967) zugrunde. Danach würden Männer hier nur mit 6 - 10% überwiegen, und dies deshalb, weil es sich hierbei nicht um zufällige Klinikzahlen

Übersicht 3

Tonsillen-malignome		Pat.-zahl n	Männer zu Frauen Absolut	Relation	Prozent
BOCKMÜHL et al.	1967	531	320:211	1,5:1	60,3:39,7
DAS et al.	1973	25		7,3:1	88 :12
DIETZ et al.	1979	118	86: 32	2,7:1	72,9:27,1
KRÄNZL et al.	1976	31	26: 5	5 :1	84 :16
KUP et al.	1972	46			56,5:43,5
LINTNER et al.	1967	46	32: 14	2,3:1	70 :30
MARTIN et al.	1941	148	125: 23	5,4:1	84 :16
OEKEN et al.	1960	168			59,5:40,5
SCANLON et al.	1967	131	96: 35	2,7:1	73 :27
SCHREYER et al.	1969	49	33: 16	2,1:1	67 :33
SEEBER et al.	1964	42			84 :16
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.)	1984	136	97: 39	2,5:1	71,3:28,7

Übersicht 4

Sarkome		Pat.-zahl n	Männer zu Frauen Absolut	Relation	Prozent
BANFI et al.	1970*	225		2 :1	
BERTELLI et al.	1970	43	31: 12	2,6:1	72 :28
BOCKMÜHL et al.	1967	217			78 :22
DUBOIS et al.	1974	25	17: 8	2,1:1	68 :32
ENNUYER et al.	1972*	361			61 :39
FULLER et al.	1962*	278	161:117	1,4:1	58 :42
HOPPE et al.	1978*	51	36: 15	2,4:1	71 :29
HYAMS	1977	194	151: 43	3,5:1	78 :22
KATENKAMP et al.	1979*	45	22: 23	1 :1,1	48,9:51,1
LINTNER et al.	1967	21	16: 5	3,2:1	76 :24
MÜNDNICH	1960	49	30: 19	1,6:1	61 :39
OEKEN et al.	1960	67	38: 29	1,3:1	57 :43
SEEBER	1964	10	10: 0		100 : 0
SHANMUGHAM	1978	10	3: 7	1 :2	30 :70
WANG	1969	40	24: 16	1,5:1	60 :40
WONG et al.	1975*	128	79: 49	1,6:1	62 :38
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.)	1984	29	14: 15	1 :1,1	48,3:51,7

* BANFI et al. 1970: Sarkome des Waldeyer'schen Rachenrings
* FULLER et al. 1962: dto.
* Hoppe et al. 1978: dto.
* ENNUYER et al. 1972: Sarkome im aero-digestiven Bereich
* KATENKAMP et al. 1979: Sarkome des Mesopharynx
* WONG et al. 1975: Sarkome der gesamten Kopf-Hals-Region

Übersicht 5

Karzinome	Pat.-zahl n	Männer zu Frauen		
		Absolut	Relation	Prozent
ALTH et al. 1976	469	377: 92	4,1:1	80 :20
ANDREWS et al. 1972	50	36: 14	2,6:1	72 :28
BAKER et al. 1965	66	50: 16	3,1:1	76 :24
BARRS et al. 1979	145			70 :30
BERTELLI et al.1970	224	197: 27	7,3:1	88 :12
BOCKMÜHL et al.1967	314	182:132	1,4:1	58 :42
CARDINALE et al. 1977	65	45: 20	2,3:1	69 :31
CHEN et al. 1975	123	97: 26	3,7:1	79 :21
CHENG et al. 1980*	66		7 :1	
EDSTRÖM et al. 1978	37		2 :1	
FLEMING et al. 1976	65	50: 15	3,3:1	77 :33
FLETCHER et al.1967*	597		5 :1	
FLAMANT et al. 1967	41	37: 4	9,3:1	90 :10
GIVENS et al. 1981	104		3 :1	
HYAMS 1977	910	846: 64	13,2:1	93 : 7
LINTNER et al. 1967	23	15: 8	2 :1	65 :35
MALTZ et al. 1974	36		5 :1	
MANTRAVADI et al. 1978	117		3 :1	
MATAR et al. 1973	41	33: 8	4,1:1	80 :20
MICHEAU et al. 1974	6	3: 3	1 :1	50 :50
MÜNDNICH 1960	73	55: 18	3,1:1	75 :25
NEAL et al. 1973	30	26: 4	6,5:1	86 :14
PEREZ et al. 1970	134		5,5:1	
PETROVICH et al. 1980	205	202: 3	67,3:1	99 : 1
RIDER 1962	263		7 :1	
SEDA et al. 1969	32	29: 3	10 :1	91 : 7
SEEBER 1964	32	26: 6	4,3:1	81 :19
TERZ et al. 1967	650	559: 91	6,1:1	86 :14
WANG 1972	262		3 :1	
WEY 1968	55	49: 6	8,2:1	89 :11
WHICKER et al. 1974	86	70: 16	4,4:1	81 :19
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.) 1984	107	83: 24	3,5:1	77,6:22,4

* CHENG et al.1980: Karzinome des vorderen Gaumenbogens und des weichen Gaumens - Uvula

* FLETCHER et al.1967: OropharynxKarzinome insgesamt

handle, sondern um Erhebungen aus der Gesamtbevölkerung. Die letzte Aussage in Ehren, doch läßt sich der angegebene geringe Prozentunterschied lediglich bei BOCKMÜHL et al.1967 nachvollziehen (s. übersicht 3), bei LINTNER et al.1967 jedoch nicht;

außerdem sah BOCKMÜHL et al.1967 der bei weitem die umfassendste Malignomstudie vorweist, 109 männliche Patienten mehr als weibliche, ein in dieser Größenordnung immerhin beeindruckender Wert, wenn man bedenkt, daß diese Art von Tumoren nicht übermäßig häufig ist. Nach MARTIN et al.1941 ist die Geschlechterverteilung identisch mit den Zungenkarzinomen seiner Klinik.

Betrachtet man Karzinome für sich allein, liefert die übersicht 5 einen Literaturüberblick. WEY 1968 muß man hier eindeutig recht geben, wenn er sagt: "Das männliche Geschlecht überwiegt eindrücklich". Nach ihm ist bei keiner histologischen Tumorform der Tonsille eine dermaßen signifikante Bindung an das männliche Geschlecht feststellbar wie bei den Plattenepithelkarzinomen, die letztendlich den Löwenanteil der hier angeführten Studien ausmachen.

MICHEAU et al.1974 ist der einzige, der eine ausgewogene Relation der Geschlechter angeben kann, doch zieht er mangels Fallzahl keine Schlüsse; außerdem schildert er ausschließlich Patienten, bei denen das Gaumenmandelkarzinom erst sekundär bei der Primärtumorsuche aufgrund tumoröser Halslymphknoten entdeckt wurde.

Nach WEY 1968 gibt es von Kontinent zu Kontinent und Land zu Land auffällige Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Danach ist der Frauenanteil in skandinavischen Ländern höher als in Mitteleuropa, noch höher in Rußland und wiederum noch höher in Indien.

Die in vorliegender Studie registrierte ausgewogene Geschlechterrelation wird nur von wenigen Autoren beobachtet (übersicht 4); die meisten Autoren behandeln mehr männliche als weibliche Sarkompatienten. Nun ist die Fallzahl vorliegender Erhebungen einschließlich der eigenen häufig sehr beschränkt, sodaß der Zufall die gefundenen Ergebnisse besonders stark prägt. Schaut man sich aber die wenigen Studien an, die ausschließlich Tonsillensarkome abhandeln, mit einer Fallzahl > 100, werden die Resultate einheitlicher: Männer überwiegen (BOCKMÜHL et al.1967, HYAMS 1978). Auch diejenigen Autoren, die das Tonsillensarkom zusammen mit Sarkomerkrankungen benachbarter Strukturen im größeren Rahmen anhand einer ansprechend großen Patientenzahl abhandeln, plädieren für ein überwiegen der Männer

(BOCKMÜHL et al.1967, ENNUYER et al.1972, FULLER et al.1962, WONG et al.1975).

Insgesamt ist nach MÜNDNICH 1960, der einen umfassenden überblick über 19 deutsche Kliniken gibt, der Geschlechterunterschied beim Sarkom geringer als beim Karzinom, was seine eigenen Meßwerte unterstreichen und auch hier beobachtet werden kann, sofern die ohnehin kleinen Fallzahlen von SEEBER 1964 und SHANMUGHAM 1978 außer acht bleiben: Schwankt der Männeranteil am Karzinom zwischen 56,5 und 88%, so fällt er beim Sarkom auf 48,9 - 78% ab. Auf diesen Trend weist auch die Verschiebung der Ergebnisse zwischen Karzinomen und Sarkomen vorliegender Studie hin.

Daß Frauen auch in der Schwangerschaft am Tonsillensarkom erkranken können, darüber informiert uns INQUE et al.1972.

Alles in allem sind demnach Männer auch beim Sarkom in der überzahl. BOCKMÜHL et al.1967 begründet die Bindung von Karzinom und Sarkom an das männliche Geschlecht damit, daß Männer viel häufiger Mundhöhle und Rachen irritierenden Reizwirkungen, z.B. Nikotin, Alkohol, staubige Berufsatmosphäre usw.aussetzen. Die oben von SHUMRICK 1975 gemachte Beobachtung der Inzidenzzunahme bei Frauen versucht TAPLEY et al.1959 mit einem steigenden Tabak- und AlkoholKonsum zu erklären. Ätiologie der Tonsillenerkrankung siehe unten.

Geschlechtsspezifisches Erkrankungsalter (Erg.vgl.S.13+15)

Nach den eigenen Ergebnissen erkranken Frauen in einem signifikant höheren Durchschnittsalter (63,03 Jahre) als Männer (56,54 Jahre) - vgl.Tab.4 -. DIETZ et al.1979 macht mit einem Durchschnittsalter von 61,8 Jahren für Frauen und 57,5 Jahren für Männer dieselbe Erfahrung. Dem stimmen MARTIN et al.1941 und OEKEN et al.1960 nicht zu; diese können keine wesentlichen Unterschiede im Erkrankungsalter feststellen. SCHULZ 1965 bemerkt sogar ein früheres Erkrankungsalter bei den Frauen: ca die Hälfte der von ihm behandelten Frauen befanden sich altersmäßig vor oder in der 6. Dekade, gegenüber nur einem Drittel der Männer.

Karzinome: Im vorliegenden Krankengut sind Männer durchschnittlich mit 56,65 Jahren, Frauen mit 64,0 Jahren (Tab.6) betroffen. BOCKMÜHL et al.1967 betrachtet ebenfalls ein höheres Er-

krankungsalter der Frauen: Altersgipfel 65 - 69 Jahre bei Frauen und 60 - 64 Jahre bei Männern. MÜNDNICH 1960 sieht dagegen den Altersgipfel der Frauen gegenüber dem der Männer etwas nach links - sprich jüngeren Jahren - verlagert. Auch bei TAPLEY et al.1959 sind Frauen ca. 5 Jahre jünger als Männer. Somit lassen sich die gewonnenen, signifikant verschiedenen Ergebnisse anhand der Literatur nicht eindeutig untermauern.

Sarkome: Bei den behandelten Patienten erkranken Männer durchschnittlich mit 52,93 Jahren, Frauen mit 59,6 Jahren (Tab.6); ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen. Literaturergebnisse hierüber sind ausgesprochen spärlich. Während MÜNDNICH 1960 von der Krankheit betroffene Frauen etwas älter einstuft als Männer, kann sich BOCKMÜHL et al.1967 zu keiner eindeutigen Aussage durchringen. Also läßt sich auch hier der tatsächliche Sachverhalt nicht eindeutig bestimmen.

Die Ergebnisse in Tab.6, daß sowohl Männer als auch Frauen später an einem Karzinom erkranken als an einem Sarkom (56,65 gegenüber 52,93 Jahre und 64,0 gegenüber 59,6 Jahre), lassen sich in der Literatur mangels Untersuchung nicht bekräftigen. Lediglich HALAMA 1971 macht dazu Angaben: Bei Männern beträgt das Durchschnittsalter 65,4 Jahr für Karzinome und 59,3 Jahre für Sarkome, bei Frauen 57,1 Jahre für Karzinome und 61,2 Jahre für Sarkome. Somit gehen nur dessen für Karzinome errechneten Werte mit vorliegender Studie konform.

Geschlechtsspezifische Prognose (Erg.vgl.S.13-14,166-167)

BOCKMÜHL et al.1967 und OEKEN et al.1960 berechnen bei Malignomen ebenfalls eine bessere Prognose für Frauen als für Männer (übersicht 6), was die Aussage vorliegender Studie stützt. Für beide Autoren setzt sich diese prognostische Differenz auch auf Karzinome und bei BOCKMÜHL et al.1967 noch deutlicher auf Sarkome fort. Er schreibt: "Unsere Zahlen unterstreichen diese Tatsache, deren Ursache völlig ungeklärt ist, noch weitaus stärker als die bisherigen Angaben in der Literatur". Nach seinen Ausführungen erklärt die Fondation Curie in Paris die bessere Heilungstendenz bei Frauen als unabhängig von der Lokalisation und Ausbreitung des Primärtumors wie auch vom Drüsenbefall.

Diese Statistik besagt nicht, daß bei Frauen häufiger Frühfor-

übersicht 6

Prognose der Geschlechter	Pat.-zahl n	5-Jahres-Prognose Männer	Frauen	Irrtumswahrscheinlichk.
Malignome				
BOCKMÜHL et al. 1967	531	18,2%	29,9%	
KRÄNZL et al. 1976	31	-kein Unterschied-		
OEKEN et al. 1960	168	24,2%	31,0%	
SCANLON et al. 1967	131	54 %	46 %	
		-kein Unterschied-		
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.) 1984	136	47 %	69 %	p<0,05
Karzinome				
BOCKMÜHL et al. 1967	314	18,9%	29,9%	
CARDINALE et al.1977	65	-kein Unterschied-		
OEKEN et al. 1960	101	18,7%	31,8%	
TAPLEY et al. 1959	81	21 %	77 %	p<0,0005
TERZ et al. 1967	650	24 %	37,8%	
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.) 1984	107	40 % x)	55 %	p>0,05
Sarkome				
BOCKMÜHL et al. 1967	217	20,7%	36 %	
ENNUYER et al. 1972*	361	-kein Unterschied-		
		35,7%	36,4%	
WANG 1979*	75	-kein Unterschied-		
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.) 1984	29	83 % x)	78 %	p>0,05

x) : Aus Abb. 29a+b in Kap. 2.4.1 zu entnehmen
* ENNUYER et al. 1972: Sarkome der oberen aero-digestiven Wege
* WANG 1979: Sarkome des Waldeyer'schen Rachenringes

men des Krebses beobachtet worden sind, sondern daß die Frau bei jeder Tumorausbreitung im Mesopharynx besser als der Mann auf die jeweilige Therapie anspricht (MÜNDNICH 1960). Damit wären die Bedenken von OEKEN et al.1960 entkräftet, der zur kritischen Beobachtung seiner Fälle erwähnt, daß 72,5% der männlichen Patienten, dagegen nur 64,5% der weiblichen Drüsenmetastasen aufweisen. Nach dessen Meinung kann auch die etwas größere Anzahl der Sarkome mit ihrer an sich günstigeren Prognose ein

etwas besseres Heilungsergebnis bei Frauen erzeugen. Leider untersucht er seine Sarkomfälle in dieser Richtung nicht. Dafür kommt er - wie BOCKMÜHL et al.1967 - auf die Fondation Curie in Paris zu sprechen: Dort resultiert unter 534 Karzinomen für 481 Männer eine 5-Jahresprognose von 16% und für 53 Frauen eine solche von 35%, unter 150 Sarkomen eine 31,5 %ige für Männer und eine 38 %ige für Frauen; die geschlechtsspezifische prognostische Differenz ist für Karzinome signifikant ($p<0,0027$). Für Karzinome unterstreicht desweiteren TERZ et al.1967 die höhere Überlebenschance der Frauen; nach ihm ist dieser Trend bei vielen anderen Tumoren ähnlich. TAPLEY et al.1959 stellt für Karzinome sogar eine hochsignifikante geschlechtsbezogene prognostische Differenz heraus (übersicht 6); nach seiner Meinung ergeben die verschiedenen Prognosen einen Faktor, der Beachtung verdient. SCANLON et al.1967 spricht das Resultat von TAPLEY et al.1959 an, kann es aber nicht bestätigen, sucht einen Grund für dessen Beobachtung und moniert die kleine Fallzahl weiblicher Patienten, die dem Zufall große Chancen einräume. Da aber gleich mehrere Autoren, die ansprechende Patientenzahlen anführen können - wie BOCKMÜHL et al.1967, OEKEN et al.1960 und TERZ et al.1967 -, mit TAPLEY et al.1959 übereinstimmen, wirft die Meinung von SCANLON et al.1967 Zweifel auf.

Beim Karzinom kann der errechnete prognostische Unterschied in vorliegender Studie einem Signifikanztest nicht ganz standhalten, doch der beschriebene Trend ist auch hier vorhanden. Beim Sarkom kann vorliegende Studie mangels Fallzahl anderen Autoren weder zustimmen noch widersprechen.

Nach MÜNDNICH 1960 ist anhand einer Literaturübersicht der Geschlechtsunterschied hinsichtlich Behandlungsergebnis beim Karzinom deutlich, beim Sarkom noch angedeutet. Die eigentliche Ursache - so MÜNDNICH 1960 weiter - bleibt vorläufig ungeklärt, da das mäßige überwiegen wenig differenzierter Karzinome bei der Frau für diesen auffälligen Unterschied nicht allein verantwortlich sein kann.

Diejenigen Autoren, die keinen Unterschied feststellen, sind oben abgehandelt (SCANLON et al.1967), haben kleinere Fallzahlen oder beschreiben Sarkome nicht tonsillenspezifisch.

Die in der übersicht 6 auffallend niedrigen Prozentzahlen

- verglichen mit den eigenen - erklären sich dadurch, daß die meisten Autoren die Sterbetafelmethode bei der Berechnung bevorzugen anstelle der Methode von KAPLAN-MEIER, wie sie in dieser Studie angewandt wird.

Latenzzeit (Erg.vgl.S.16-18)

Die Dauer der prädiagnostischen Symptomatik - sprich Latenzzeit - ist in der Übersicht 7 anhand einiger Autoren zusammengestellt. Danach vergehen - mit einer Literaturübersicht von WEY 1968 übereinstimmend - im Schnitt immerhin mehrere Monate bis zur Diagnosesicherung, bei einem nicht unerheblichen Patientenanteil sogar mehr als ein halbes Jahr. Diese Erfahrung wird auch in Indien gemacht, wo das Malignom häufiger vorkommt (DAS et al.1975).

Nun ist die Latenzzeit sehr variabel (LINTNER et al.1967) und muß an sich als eine ungenaue Information angesehen werden (EDSTRÖM et al.1978), da etwaige Angaben des Patienten natürlich subjektiv sind. Ferner ist streng zu unterscheiden zwischen Symptomdauer und möglicher Krankheitsdauer (MARTIN et al.1941). Trotzdem ist es die prädiagnostisch verstrichene Zeit wert, statistisch beleuchtet zu werden.

Für die mitunter lange Latenzzeit, die nach LINTNER et al.1967 keine sichtbare Beziehung zu verschiedenen histopathologischen Tumorgruppen hat, gibt es vielerlei Gründe.

Eine Frühdiagnose sollte im Mundrachen, einem Bezirk, welcher dem unmittelbaren Einblick, verglichen mit anderen Körperstrukturen, so leicht zugänglich ist, besonders gut möglich sein (DAS et al.1975, ZANGE 1960). Unglücklicherweise gibt es aber keine signifikanten Frühsymptome (BERTELLI et al.1970, KUHN et al.1980, ZANGE 1960), und so hat die Läsion schon um sich gegriffen, bevor sie der Patient bemerkt (MALTZ et al.1974). Malignome dieser Lokalisation belästigen den Kranken also erst spät mit Symptomen (ZANGE 1960). Auch nach SEEBER 1964 verursachen Tonsillenmalignome entgegen bösartiger Neubildungen anderer Lokalisationen anfänglich relativ wenig Beschwerden; die Patienten lassen ahnungslos für die Therapie kostbare Zeit verstreichen und kommen meist erst zu einer Zeit zur Behandlung, in der sehr ungünstige Verhältnisse vorliegen: Sekundärinfektion, Ausbreitung der Geschwulst in die Umgebung

Übersicht 7

Latenz-zeit	Durchschnitt in Monaten	Spanne (Monate)	Intervall (Monate)/Pat.Anteil
Malignome			
HYAMS 1978	4-6		
KRANZL et al. 1976	4		
LINTNER et al. 1967			0- 1 28 %
			0- 6 65 %
MARTIN et al. 1941	7		
SEEBER 1964	0,5-4	bis 24	
WEY 1968	2		
HNO-KLINIK	4,9	0 -66	0- 2 31 %
TÜBINGEN			2- 4 31 %
(eig. Ergebn.) 1984	Median 2,0		4- 6 13 %
			6-12 14 %
			>12 11 %
Karzinome			
FLEMING et al. 1976	5,5	0,3-36	< 2 50 %
JOHNSTON et al.1977	x) 11		
MALTZ et al. 1974	<4		0- 2 57 %
			2- 4 23 %
			4- 6 6 %
			6-12 14 %
NEAL et al. 1973			1- 3 57 %
			4- 6 23 %
			6-12 14 %
			>12 6 %
SEDA et al. 1969	2		0- 2 38 %
			2- 4 25 %
			4- 6 12 %
			6-12 19 %
			>12 6 %
WHICKER et al. 1974	4,7	1 -48	0- 3 57 %
Sarkome			
HALAMA 1971*	2 -5		
SHANMUGHAM 1978	3 -6		

* - HALAMA 1971: Retikulosarkome im Kopf-Hals-Bereich
x)- JOHNSTON et al. 1977: alle Patienten unter 40 Jahren

und Absiedlung in die regionären Lymphknoten verschlechtern die Prognose ganz wesentlich (SEEBER 1964). Ferner liegen im Initialstadium subjektiv wie objektiv kaum lokale Veränderungen vor; das subjektive Empfinden vieler Kranker ist durch chronisch rezidivierende Entzündungsabläufe an den Gaumenmandeln so

unsicher geworden, daß erst auffälligere Veränderungen - wie z.B. regionäre Lymphknotenschwellung - ihn veranlassen, den Arzt aufzusuchen (SEEBER 1964).

MARTIN et al.1941 und HYAMS 1978 begründen auf interessante Weise, warum der Arzt erst spät konsultiert wird: Lippen und vorderer Zungenteil haben ein gut ausgeprägtes taktiles Empfinden und stehen unter täglicher Beobachtung des Patienten. Daher sei die prädiagnostische Symptomendauer in diesen Bezirken weitgehend identisch. Im Tonsillenbereich dagegen ist der taktile Sinn wenig oder gar nicht ausgeprägt und der Kranke muß in der Regel so lange zuwarten bis er Schmerzen bekommt, um den Primärtumor zu entdecken. Dies kann wesentlichen Zeitverlust bedeuten, zumal es keine Möglichkeit gibt zu bestimmen, wie lange die Geschwulst vor den ersten Schmerzen bestanden hatte.

KRÄNZL et al.1976 macht auf die versteckte Lage der Tonsillen aufmerksam; dies wirkt sich in doppelter Weise tragisch aus: Einerseits führt die Erkrankung erst spät zu subjektiven Beschwerden, andererseits setzt das die Tonsille umgebende Weichteilgewebe , das für die verborgene Lage verantwortlich ist, einer Tumorpropagation wenig Widerstand entgegen.

Für den Patienten ist der Tumor in den Anfangsstadien also meist unsichtbar; außerdem dürfte für dessen späte Erfassung die Akkomodation alter Menschen an Schluckbeschwerden von ausschlaggebender Bedeutung sein (ALTH et al.1976). JOHNSTON et al.1977 (s. übersicht 7), der ausschließlich Kranke unter 40 Jahren untersucht und eine überdurchschnittlich hohe Latenzzeit angibt, zeigt aber, daß der Arzt auch von jüngeren Patienten erst spät zu Rate gezogen wird. Nach WEY et al.1978 sind die zunächst so diskrete Symptomatik eines Tonsillentumors einerseits und die Persönlichkeit und die Lebensgewohnheiten des indolenten, dissimulierenden Krebsträgers andererseits hauptsächlich daran Schuld, daß der Betroffene selten frühzeitig zur Behandlung kommt.

Mit all den angeführten Ansichten wäre zu begründen, warum ein relativ frühes Stadium mit guter Begrenzung des Primärtumors und fehlenden Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit 4,1% (TERZ et al.1967) bzw. 21,0% (SCHULZ 1965) eher die Ausnahme darstellt.

Differentialdiagnosen; Fehldiagnosen (Erg.vgl.S.16)

In den bisherigen Ausführungen wurde die Latenzzeit ausschließlich dem Patienten angekreidet. LüSCHER bei WEY 1968 teilt aber die Latenzzeit von durchschnittlich 4 Monaten auf: Die ersten 10 Wochen zu Lasten des Patienten, die restlichen 6 - 7 Wochen zu Lasten des behandelnden Arztes; so lange benötigt der Arzt für die Diagnose. Nach KUP et al.1972 wird die Diagnose eines Tonsillentumors leider vom Allgemeinmediziner nur selten gestellt, aber gerade er ist meist der zuerst aufgesuchte Berater; SEEBER 1964 sieht die Latenzzeitverlängerung ärztlicherseits generell bei den mit der Krankheit konfrontierten Ärzten, also auch Fachärzten. Da Diagnoseverzögerung und inadäquate Behandlung für eine Prognoseverschlechterung verantwortlich sind (DUBOIS et al.1974, JOHNSTON et al.1977), gilt es, die Problematik auch aus der ärztlichen Sicht zu beleuchten, zumal SHUMRICK 1975 fordert: "Es ist unsere Pflicht, aggressiver in unserer Diagnostik und Behandlung zu werden".

Die frühzeitige Diagnosestellung ist schwierig (BOCKMÜHL et al.1967). Besonders dann, wenn im Anfangsstadium der Tumorbezirk noch nicht ulzeriert ist, fällt oft nur die Begleitentzündung auf und es wird eine Angina, Peritonsillitis, Peritonsillarabszeß oder Pharyngitis diagnostiziert (BOCKMÜHL et al.1967, WEY et al.1978). Ein schnell wachsendes Neoplasma kann die Symptome und Zeichen einer akuten Entzündung simulieren (HALAMA 1971, RAJAPASKA 1977). Immer wieder stößt man in der Literatur auf Angaben über derlei Fehldiagnosen (BAKER et al.1965, FLEMING et al.1976, HALAMA 1971, KUP et al.1972, MARTIN et al.1941, SHANMUGHAM 1978, WARD et al.1968, WEY 1968, WEY 1973). Die nicht ulzeröse Tumorform hat noch weitere Differentialdiagnosen (MÜNDNICH 1960): tuberkulöser Primäraffekt, Lues I oder III, Tularämie und selten auch das eosinophile Granulom. Auch wenn fraglicher Bezirk bereits ulzeriert ist, wird die richtige Diagnose optisch noch keineswegs eindeutig. Differentialdiagnostisch bieten sich jetzt, besonders wenn keine größeren Lymphknotenschwellungen vorliegen, die Angina Plaut Vincenti an (BOCKMÜHL et al.1967, WEY et al.1978), die Tonsillitis lacunaris, der Peritonsillarabszeß (BOCKMÜHL et al.1967), "Gaumengeschwür" (KUP et al.1972), spezifische Ulzera

wie Lues I und Tbc (MÜNDNICH 1960), das Granuloma gangraenescens und Blutkrankheiten (MÜNDNICH 1960).

Entwickelt sich das tumoröse Geschehen in beiden Tonsillen, liegt langes Verkennen unter dem Bild einer geschwürigen Angina besonders nahe. öfters geht auch der endgültigen Diagnose eine längere Zahnbehandlung wegen vermeintlicher dentogener Prozesse voraus (KUP et al.1972, RAJAPASKA 1977) und so kamen bei HALAMA 1971 sehr häufig Patienten mit Maxillaperforationen nach längerer Zahnbehandlung in seine Klinik.

Die Begleitentzündung des Tumors stellt demnach allzu oft ein Irrlicht dar, denn entzündliche Erkrankungen können ein ähnliches Bild machen (LINTNER et al.1967). Folglich werden viele Patienten unter Aufschub der richtigen Diagnose mit Antibiotika, Gurgelwasseranwendungen und anderem vorbehandelt (MARTIN et al.1941, SHANMUGHAM 1978) oder deren vermeintlicher Tonsillenabszeß wurde inzidiert und drainiert (WARD et al.1968). Daß ein Peritonsillarabszeß als Begleiterkrankung auch wirklich vorhanden sein kann, darüber berichtet LINTNER et al.1967. RAJAPASKA 1977 schildert einen - wie er selbst betont - seltenen Fall von TonsillenKarzinom, der sich als tatsächlich vorhandener parapharyngealer Abszeß präsentierte.

Besonders bei rezidivierenden Anginen soll ein Malignom bedacht werden (LINTNER et al.1967), bei wiederkehrenden hartnäckigen Hyperplasien bei jungen Leuten und solchen mittleren Alters trotz wiederholten chirurgischen Wegräumens an ein Sarkom (MÜNDNICH 1960, ZANGE 1960). Auch GANZ 1981 und MARTIN et al.1941 beschäftigen sich eingehend mit den Differentialdiagnosen zum Tonsillenmalignom; es kommen in Frage: chronische Tonsillitis, Mykose, Tbc, (RAMAN et al.1979 schildert kurioserweise einen Fall mit gleichzeitigem Auftreten von Karzinom und Tbc), Lues, gutartige Tumoren (Fibrom, Papillom, das selten entartet (MÜNDNICH 1960)), chronisch (kalter) peritonsillärer Abszeß, Aktinomykose und gelegentlich Retentionszysten. Ferner ist nach MÜNDNICH 1960 zu beachten, ob eine wirkliche Tonsillenvergrößerung vorliegt oder nur eine Verdrängung derselben durch Tumoren des parapharyngealen bzw. prästyloiden Raumes; hier ist der häufigste Tumor der Parotismischtumor, der in die Tonsille einwachsen kann und so einen primären Mischtumor der

Tonsille vortäuscht (GANZ 1981, MÜNDNICH 1960). Weitere Tumoren dieses Bezirks sind Lipome und Aneurysmata der Arteria tonsillaris (MÜNDNICH 1960).

Diese Erfahrungen mahnen zu einer äußerst kritischen Einstellung gegenüber Beschwerden im Mesopharynx (KUP et al.1972). Selbst bei Bestehen größerer Lymphknoten wird oft unverantwortlich lange mit einer Überweisung zum Facharzt oder in eine Fachklinik gewartet (BOCKMÜHL et al.1967), und der Zustand wird als Lymphadenitis oder Tbc fehlgedeutet (HALAMA 1971). Nach WEY 1968 wird vom Nichtspezialisten zu wenig an die Möglichkeit des Tonsillenneoplasmas gedacht; dies um so mehr als dem Hausarzt die häufige Neigung zu Racheninfekten bekannt ist (BOCKMÜHL et al.1967). Seltener als etwa bei der Zunge bezieht der konsultierte Arzt bei den Tonsillen den Krebs mit in seine differentialdiagnostischen Überlegungen ein (WEY et al.1978).

Besonders große Probleme bereitet die Diagnosestellung, wenn die Läsion in einer Tonsillenkrypte beginnt und sich anfangs nicht an der Oberfläche zeigt. Dieser sogenannte Kryptentumor ist verhängnisvoll, da er nur durch asymmetrische Verdickung auffällt und dann als einseitige Tonsillenhyperplasie falsch interpretiert wird (BOCKMÜHL et al.1967, WEY 1968, WEY et al. 1978). Nach BERTELLI et al.1970 ist auf folgende Aspekte für die Diagnose des Tonsillentumors besonderer Wert zu legen: Einseitigkeit der Läsion, Asymmetrie, Ulzeration, Vorhandensein von Granulationsgewebe, Blutung und parenchymatöse Konsistenz beim Palpieren. Jede Asymmetrie der Tonsillen, auch deren auffällige Hyperplasie sollte bei Erwachsenen auch an Lymphome denken lassen (WEY 1973), denn im Gegensatz zum Karzinom ulzerieren diese selten (MÜNDNICH 1960), da sie von submükos zerstreutem Lymphgewebe ausgehen und erst spät die bedeckende Schleimhaut infiltrieren (ENNUYER et al.1973), und so können selbst große jedoch flach infiltrierende Tumoren vom erfahrenen HNO-Arzt übersehen werden (KUHN et al.1980). Auch sind die Tumorgrenzen beim malignen Lymphom makroskopisch nur schwer zu erkennen (ENNUYER et al.1973).

Nun muß sich der Tumor nicht intrakryptisch entwickeln, um unauffällig zu bleiben, sondern er kann auch auf den von den Gaumenbögen verborgenen Bezirken entstehen; gemäß der beiden

zuletzt genannten Lokalisationen entstandenen Tumoren machen verständlich, warum es mitunter Patienten gibt, bei denen Halslymphknotenmetastasen nachweisbar waren ohne einen zunächst auffindbaren Primärtumor (HYAMS 1978). Ist der Tumor ein Karzinom so lautet zum geschilderten Sachverhalt die Diagnose mitunter "branchiogenes Karzinom" (ZANGE 1960). Hierin liegt aber eine weitere Gefahr zur Diagnoseverschleppung (MICHEAU et al. 1974), denn dieser Begriff beschreibt in seiner ursprünglichen Bedeutung eine seltene rasch wachsende Krebsgeschwulst am Hals, die aus latent gebliebenen Epithelabsprengungen der Kiemengänge entstand. So sieht man sich zu lokalen Maßnahmen veranlaßt und beläßt dabei den Primärtumor. In heutiger Zeit aber entpuppt sich die anfangs gestellte Diagnose branchiogener Karzinome häufiger als Halslymphknotenmetastase bei zunächst unbekanntem Primärtumor.
Früher wurde der Begriff des branchiogenen Karzinoms in seiner Häufigkeit von Chirurgen weit überschätzt infolge unzulänglicher Suche nach dem Primärtumor (ZANGE 1960). Lediglich LEHNHARDT et al.1981 schildert 8 überaus seltene Fälle mit wirklichem branchiogenem Karzinom, von dem 4-mal interessanterweise die Tonsille per continuitatem mitbetroffen war. Also nicht nur für Tonsillentumoren gibt es Differentialdiagnosen, sondern auch für Halslymphknotenmetastasen (ZANGE 1960): branchiogenes Karzinom, branchiogene und epidermoide Zysten (MICHEAU et al. 1974), Glomustumor der Carotisgabel, Neurinom, Sympathikusmalignom (Horner Syndrom), Zoonosen, Toxoplasmose und Tbc.

Um die mannigfach möglichen Fehldiagnosen von vornherein weitgehend auszuschließen, seien noch einige Feststellungen in der Literatur erwähnt, die zum Teil ausgiebig auf diese Thematik eingeht. THOMAS 1972 beschreibt bereits die Vorstadien zum Krebs wie Leukoplakie - die MÜNDNICH 1960 allerdings im Oropharynx allerdings als selten einstuft -, Papillom und Lichen ruber planus, wobei die 2 letzteren als solche umstritten sind. Weiter führt er generalisierte Schleimhautveränderungen als Präkanzerosen an wie Glattheit, Trockenheit, Atrophie, Hyperämie. Dieses Bild nennt er "field cancerization" und stellt so Beziehungen her zwischen dem Laryngopharynx- und dem Tonsillen-Karzinom, was wiederum die Notwendigkeit einer genauen Unter-

suchung des oberen Respirationstraktes rechtfertigt.

Die Beurteilung von Form und Größe der Gaumenmandel sowie der Symmetrie ist wichtig und ebenso muß die durch den Gaumenbogen verborgene Tonsillenoberfläche zur direkten Ansicht gebracht werden (MÜNDNICH 1960) anhand der Prüfung auf Luxierbarkeit mittels zweier Spatel (BOCKMÜHL et al.1967). Hierbei lassen aber starke Reflexe mit Würgen einen pathologischen Befund nur schwer erkennen (WEY 1968). Die weitere Inspektion läßt das exophytische, häufiger das exophytisch und ulzerierende, meistens aber das ulzerierende Wachstum des Karzinoms sowie die manchmal livide, glasige Färbung des Sarkoms erkennen (MÜNDNICH 1960). Bei Tumorverdacht ist unbedingt der Sicht- mit dem Tastbefund zu vergleichen (BOCKMÜHL et al.1967), um die verstärkte Konsistenz des nicht ulzerösen Karzinoms auszumachen (MÜNDNICH 1960). Sehr zu empfehlen ist nach BOCKMÜHL et al.1967 auch eine Untersuchung mit der Knopfsonde: Im Innern der Tonsille ulzerierte Tumore brechen schon bei leichtem Druck in den Tumor ein. JOHNSTON et al.1977 plädiert für die panendoskopische Untersuchung in Anästhesie, KUHN et al.1980 erinnert an die Berechtigung röntgonologischer Untersuchungen. Jedes Geschwür, das keine Heilungstendenz zeigt, sollte bakteriologisch und bioptisch untersucht werden (LINTNER et al.1967).

Letztendlich wird also die Probeexzision der Diagnose Klarheit verschaffen (BAKER et al.1965, JOHNSTON et al.1977, MARTIN et al.1941, MÜNDNICH 1960), die wegen der größeren Treffsicherheit auch als diagnostische Tonsillektomie durchgeführt werden kann (HYAMS 1978), da oben beschriebene Entzündungsabläufe das histopathologische Tumorbild in einer PE verschleiern können (HALAMA 1971). Nach MARTIN et al.1941 sollten auch vergrößerte Halslymphknoten zumindest aspirationsbiopsiert werden. Auf die viel diskutierte Frage einer Tumorzellausschwemmung durch die PE geht MÜNDNICH 1960 näher ein; danach sei die Gefahr bei einem ulzerierten Tumor gering, jeder chirurgisch geschulte Arzt habe jedoch bei einem nicht ulzerierten Tumor Bedenken und ziehe die Tonsillektomie vor. Doch MÜNDNICH 1960 führt auch hier eine PE durch, sofern ein größeres Intervall zur Therapie vermieden wird und greift erst dann zur Tonsillektomie, wenn die PE trotz fortbestehenden Tumorverdachts unauffällig blieb.

Lege artis lehnt er beim Melanoblastom eine PE ab.

Obige Ausführungen unterstreichen also, daß eine exakte Diagnosestellung nicht ganz einfach ist. Es bedarf dabei einer guten Kooperation zwischen Otolaryngologen, Onkologen und Histopathologen (LINTNER et al.1967). PETROVICH et al.1980 u. GANZ 1981 fordern zu Recht, daß medizinische u. zahnmedizinische Berufe angehalten werden, die Mundhöhle auf Frühneoplasien zu untersuchen - wie sie THOMAS 1972 (siehe oben) beschreibt -, speziell bei hochverdächtigen Patienten wie starken Rauchern und Trinkern.

Auch in vorliegender Studie wird die Erfahrung gemacht, daß die Diagnose Tonsillenmalignom dem Arzt offensichtlich mitunter Schwierigkeiten bereitet.

Geschlechtspezifische Latenzzeit (Erg.vgl.S.17-18)

Der in der Studie aufgetretene Unterschied in der Latenzzeit zwischen den Geschlechtern kann anhand der Literatur nicht bestätigt werden, da sie darauf nicht eingeht. Eine Erklärung hierfür böte sich etwa darin an, daß in der vorliegenden Untersuchung die Frauen mehr zum Sarkom tendieren. Sarkome bergen aber laut der obigen Literaturbeschreibung die Gefahr der längeren Verkennung in sich, da sie selten ulzerieren. Die Beobachtung, daß Frauen eine durchschnittlich 2 Monate längere Latenzzeit aufweisen als Männer (6,3 gegenüber 4,4 Monate) würde demnach darauf hinweisen, daß Sarkome länger als Entzündung gedeutet werden als die oft ulzerierten Karzinome.

Latenzzeit/Erkrankungsstadium bzw. Prognose (Erg.vgl.S.18-19)

Aus der Übersicht 8 geht hervor, daß die meisten Autoren mit fortschreitender Latenzzeit prognostische Einbußen bzw. höhere Stadien verbinden. WARD et al.1968 stützt das Ergebnis vorliegender Studie, daß eine positive Korrelation zwischen Latenzzeit und Stadium besteht. KRÄNZL et al.1976 korreliert die prädiagnostische Symptomendauer mit der Primärtumorgröße: Bei einem Durchmesser von 2 cm suchten die Erkrankten bereits nach 3 Monaten den Arzt auf, dagegen begann die Behandlung bei T3 - T4-Trägern erst nach 4 - 6 Monaten.

Daß einige Autoren keine Korrelation zur Prognose sehen, mag wohl - wie schon angeklungen - daran liegen, daß die Information der Latenzzeit an sich einen unsicheren subjektiven Para-

Übersicht 8

Latenzzeit / Prognose bzw. Stadium	Monate	5-Jahres Prognose	Stadium/ Pat. Anteil	Signifikanz
Malignome				
SCANLON et al. 1967	< 3	57 %		negativ -Zahl zu klein
	3- 5	47 %		
	6-11	38 %		
	>11	33 %		
Karzinome				
EDSTRÖM et al. 1978	< 1	70 %		-
	> 1	10 %		
FLEMING et al. 1976	-Lat.-Zeit beeinflußt Prognose nicht signifikant-			
PETROVICH et al.1980	-direkte Korrelation- wachs.Lat.-Zeit-prognost.Verschl.			-
TERZ et al. 1967	bis 1	36 %		
	2-12	22 %		-
	>12	22 %		
SÜßE et al. 1980	dto.			-
WARD et al. 1968	dto.			-
	3		I -	
	5	x)	II vor-	positiv
	6		III wieg-	
	7,5		IV end -	
TAPLEY et al. 1959	dto.			
HNO-KLINIK TÜBINGEN (eig. Ergebn.) 1984	0- 2		III-IV 61,2 %	
	3- 6		III-IV 77,8 %	-
	> 6		III-IV 94,1 %	
Sarkome				
DUBOIS et al. 1974	< 2	-höchste Geheiltenquote-		-
HESS et al. 1974*	< 6	14,6 %		-
	> 6	41,2 %		

* - HESS et al.1974: Maligne Lymphome unabhängig vom Primärtumorort

x) - WARD et al.1968: Stadien entspr. dem "American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting" (AJC)

meter darstellt. TAPLEY et al.1959 stuft die prädiagnostische Symptomendauer zwar als nicht sehr wichtig für das Heilungsergebnis ein, doch registriert er eine schlechte Prognose, wenn Lymphknotenmetastasen schon länger als 1 Jahr bestehen. Also

spielt zumindest der Zeitfaktor eine eminente Rolle, denn auch SUH et al.1974 schreibt: "Wegen der exzellenten Blutversorgung und der lymphatischen Drainage metastasieren viele Karzinome in den Hals, zumal wenn sich die Diagnose verzögert."

Auffällig ist die Angabe von HESS et al.1974, der maligne Lymphome allgemein und nicht tonsillenspezifisch untersucht; danach unterscheidet er 2 Krankheitstypen: einem mit frühzeitigem Symptomenbeginn, schnellem Fortschreiten, schlechter Prognose, der seine Träger frühzeitig zum Arztbesuch zwingt, und einem zweiten mit allmählichem Beginn einer zunächst tolerablen Symptomatik, langsamerem Fortschreiten und besserer Prognose.

Initialsymptome (Erg.vgl.S.19-20)

In den übersichten 9 u. 10 ist die sich jeweils bietende Initialsymptomatik aufgelistet. Viele Autoren fassen den Sachverhalt mehrerer gleichzeitiger Symptome nicht gesondert zusammen, sondern rechnen die Beschwerden einzeln gegeneinander auf, oder sie tun beides. So erklärt sich, warum die eigenen Zahlen keine deutlichen Schwerpunkte liefern.

Malignome: übereinstimmend mit anderen Autoren machen als Einzelsymptomatik besonders (einseitige) Schluck- bzw. Halsschmerzen auf sich aufmerksam (auch GANZ 1981, HYAMS 1978, MÜNDNICH 1960). Das Globusgefühl ist etwas seltener wegen des nach MARTIN et al.1941 und TAPLEY et al.1959 schwach ausgeprägten taktilen Sinns im Tumorgebiet. Es wird erst dann als grob störend empfunden, wenn der Tumor schon erheblich groß ist (WEY 1968). Die angesprochenen Beschwerden erklären sich aufgrund sensorischer Fasern, die der N. glossopharyngeus und der N. trigeminus (N.lingualis) in die Tonsillenregion aussenden.

In Anbetracht dieser uncharakteristischen Symptomatik - und der Symptomenarmut der Frühstadien (BERTELLI et al.1970, BOCKMÜHL et al.1967, WEY 1968) - werden echte Frühdiagnosen bei weniger als 20% gestellt (KUP et al.1972). Nach BOCKMÜHL et al.1967 machten die Kranken früher oft chronisch rezidivierende Tonsillitiden durch und führen dann beginnende Schluckbeschwerden auf eine solche Entzündung zurück, entgegen den Patienten, die früher nie an Angina litten, daher die Rachenschmerzen stärker empfinden und den Arzt eher aufsuchen. In jedem Fall sollten auch uncharakteristische Symptome den

Übersicht 9

Symptome	Pat.-zahl n	Angaben in Prozent 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Malignome										
BERTELLI et al. 1970	267	50	30		75	40		60	50	
BOCKMÜHL et al. 1967	531	70	10		15	4				
DAS et al. 1973	25				72	60		92		
KUP et al. 1972	46	54,2			54,3					
LINTNER et al. 1967	46	61	22		30					
MARTIN et al. 1941	157	60	<10		33					
SCANLON et al. 1967	131	60			24	12		26		7
SCHULZ 1965	250	56	16		15	4			3	4
SEEBER 1964	42	-----62-----			19				19	
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	134	28,4	6	6	19,4	3	0,7		32,8	3,7

Legende zu Ziff.1-9 siehe übersicht 10 für Karzinome + Sarkome

"Gedanken an die Möglichkeit eines Malignoms erwecken" (MÜNDNICH 1960). MARTIN et al.1941 hält Halsschmerzen für kein Frühsymptom, da er hierbei eine im Durchmesser durchschnittlich 4 cm große Primärläsion sah. Weiter meint er, daß Tonsillenkrebs immer eine Größe v. 1,5 - 2 cm erreichen muß bis eine suffiziente Superinfektion Schmerzen verursacht; unterhalb dieser Größe sucht der Kranke hauptsächlich wegen vergrößerter Halslymphknoten ärztlichen Rat.

Nach WEY 1968 beachtet der mehrheitlich robuste, indolente Krebsträger, der jahrelang starker Raucher und Trinker war, ein Kratzen im Hals oder ein Globusgefühl anfangs kaum und schildert sie nur auf spezielles Befragen; ohne sorgfältige Anamnese würde der Krankheitsverlauf weit kürzer eingeschätzt als er tatsächlich ist (auch DAS et al.1975). Der PharynxKrebskranke geht in seiner Robustheit medizinischen Aufklärungswellen aus dem Wege; Kratzen im Hals und Globusgefühl hat er als chroni-

Übersicht 10

Symptome	Pat.-zahl n	Angaben in Prozent 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Karzinome										
ALTH et al. 1976	469	64,4	19			7,7				
BAKER et al 1965	66	76			24					
DOYLE et al. 1978	155	80			48			42		
FLEMING et al. 1976	65	61,5	9,2		38,4	12,3				6,1
GIVENS et al. 1981	104	50			20	-----20-----				10
MALTZ et al. 1974	36	83			17	8	6	14		
NEAL et al. 1973	30	67	6		17	10				
PEREZ et al. 1970	134	80			8					
PETROVICH et al. 1980	205	63			17		7			10
SEDA et al. 1969	32	69			22		3	6		
TAPLEY et al. 1959	81		10		25					
TERZ et al. 1967	650	58			25					3,4
WARD et al. 1968	135	73								6
WHICKER et al. 1974	70	80			13					
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	33,6	1,9	5,6	20,6	3,7	0,9		29	4,7
Sarkome										
BANFI * et al. 1970	225	Ziff.1-3+5	49		46,7					
WANG 1969	40	-----48-------			20	10		15		5
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	27	7,4	22,2	7,4	14,8				48,2	

1 = Schluck- bzw.Halsschmerzen 5 = Otalgie bzw.Höreinbußen
2 = Fremdkörpergefühl 6 = Trismus
3 = Kratzen im Hals 7 = Dysphagie bzw. Dyspnoe
4 = vergrößerte Halslymphknoten 8 = mehrere Symptome gleichz.
9 = asymptomatisch

* BANFI et al.1970: Sarkome des Waldeyer'schen Rachenrings

scher Raucher schon erlebt (auch KUP et al.1972) und benötigt deshalb eine eindrucksvollere Symptomatik, bis er zum Arzt geht.

Desweiteren spielen leider vergrößerte Halslymphknoten (siehe übersichten 9+10) eine beachtliche Rolle (auch HYAMS 1978, MÜNDNICH 1960 und WEY 1968). Sie können erst recht nicht mehr als Frühsymptom gewertet werden (GANZ 1981, MÜNDNICH 1960), erreichen eine verwunderliche Größe bis sie dem Kranken ins Bewußtsein gelangen, und oft wird dann angegeben, man sei während des Rasierens auf eine Schwellung gestoßen oder der Hemdkragen sei zu eng geworden (WEY 1968).

Nun können aber auch Beschwerden auftreten, die dem Kranken mehr zur Last fallen. Es kommen einseitige Otalgien bzw. Höreinbußen vor. Nach KUP et al.1972 ist der Ohrschmerz bei Meso- und Hypopharynxprozessen ein gar nicht so seltenes Signal, welches von bestehenden Verbindungen des N. glossopharyngicus, der das entzündete Tumorgebiet sensibel innerviert, mit dem N. tympanicus über das Ganglion petrosum (Jacobson-Anastomose) herrührt.

Daher sollte eine konstant tief sitzende Otalgie ohne Evidenz einer Mittelohrerkrankung den Verdacht auf einen Oropharynxtumor erwecken (FLETCHER et al.1967). Gemeinhin gilt die Otalgie als Symptom eines bereits fortgeschrittenen Tumors (FLETCHER et al.1967, HUET et al.1957, HYAMS 1978. MARTIN et al.1941, PEREZ et al.1970, WEY 1968). Eine Hörverschlechterung wird u.a. durch immer wieder im Tumorgebiet auftretende Schwellungen, wie sie ALTH et al.1976 beschreibt, verständlich, die ohne weiteres die Tuba auditiva verlegen können. Weitere mögliche Symptome sind Trismus Dysphagie bzw. Dyspnoe (siehe übersichten 9+10), seltener auch Hämorrhagie (FLEMING 1976 15,3%, MÜNDNICH 1960, NEAL et al.1973, PEREZ et al.1970, SCANLON et al.1967 5%, TERZ et al.1967). Die zuletzt genannten Beschwerden sind nach BERTELLI et al.1970 gleichfalls Hinweise auf ein fortgeschrittenes Geschehen. Hiermit ist aber das Kontingent möglicher seltener Symptome noch nicht erfüllt. Die Literatur berichtet über (z.T. exzessive) Sialorrhoe (BERTELLI et al.1970, DAS et al.1975), Foetor ex ore (DAS et al.1975, MÜNDNICH 1960), Heiserkeit (BERTELLI et al.1970, SCANLON et al.1967), Veränderung der Stimme (DAS et al.1975), Gesichts- und Nackenschmerz (SCANLON

et al.1967), Kopfschmerz und Nasensymptome (BOCKMÜHL et al. 1967), Nasenbluten und Husten (MARTIN et al.1941), und Allgemeinsymptome wie Fieber und Gewichtsverlust (MÜNDNICH 1960). Laut MÜNDNICH 1960 deuten die 3 Symptome verstärkter Speichelfluß, Foetor ex ore und Blutung auf eine Geschwürsbildung hin und treten deshalb erst später auf (WEY 1968). Die meisten dieser Symptome sieht DAS et al.1975 in Beziehung zu Schwellungszuständen.

Interessanterweise stellen symptomlose Malignome auch in der Literatur (s. übersichten 9+10) hin und wieder einen Zufallsbefund dar.

SEEBER 1964 sieht eine Korrelation zwischen Symptom u. Latenzzeit: Für Halslymphknotenpakete ausschließlich dauert die Latenzzeit mit ca 35 Wochen 3 - 4mal länger als für andere Beschwerden. Eine Beziehung zwischen Symptom und Prognose untersucht SCANLON et al.1967 und kann signifikante Unterschiede generell nicht erfassen außer bei der Patientengruppe mit Höreinbußen, Gesichts- und Nackenschmerz, von der in weniger als 5 Jahren mit 63% die meisten starben gegenüber ca 50% bei den anderen.

Die unterschiedliche Häufigkeit der Symptome ist lt. KRÄNZL et al.1976 darauf zurückzuführen, daß Kranke mit Halsschmerzen, Schluck- und Ohrenbeschwerden eher eine HNO-Klinik aufsuchen, dagegen solche mit Trismus, blutigem Sputum u.a. eine kieferchirurgische Abteilung.

LINTNER et al.1967 sieht die Ausbildung von Symptomen unabhängig von der Tumorhistologie.

Karzinome: Für sie gilt das bisher Gesagte in gleichem Maße. In der Verteilung von Initialsymptomen findet sich - mit den Ergebnissen übereinstimmend - in der Regel auch hier wieder Hals- bzw. Schluckschmerzen oder vergrößerte Halslymphknoten. Andere Symptome sind - wie bei den Malignomen erwähnt - seltener. Daß Ohrschmerz nicht immer ein fortgeschrittenes Stadium bedeuten muß, schildert HUMPHRIES 1980 anhand einer genauestens festgehaltenen und eindrucksvollen Krankengeschichte, die mit Otalgie begann und bei der trotz wiederholter Untersuchung sich der Primärtumor erst lange danach zeigte. über die bisher genannte Symptomatik hinaus werden für Karzinome mitunter neurologische Be-

schwerden angeführt (ALTH et al.1976), wie z.B. eine Parese des N. hypoglossus (SüßE et al.1980); auch eine entzündete Zunge (3%) oder eine Gesichtsschwellung (3%) können vorkommen (MALTZ et al.1974). ANDREWS et al.1972 führt bei frühen Läsionen klebrige Sensationen im Hals an.

Insgesamt gesehen zeigen also auch Karzinome eine heimtückische Entwicklung dadurch, daß kleine subjektive Symptome, wie man sie bei banalen Tonsillitiden trifft, überwiegen; diese bessern sich zudem oft aufgrund einer Antibiotikabehandlung, welche die Superinfektion zurückdrängt, und so läuft die Diagnostik Gefahr, irregeführt zu werden (HUET et al.1957).

MICHEAU et al.1974 studiert 6 Fälle mit nachgewiesenen malignen Halslymphknoten, bei denen der Tonsillentumor erst durchschnittlich 41 Monate später sichtbar wurde. Dieses Auftreten von Halslymphknotenmetastasen vor dem Primärtumor betrachtet er als besondere immunologische Abwehrlage des Organismus. Man sollte deshalb bei vergrößerten Halslymphknoten stets die Tonsillen untersuchen, bei Lymphdrüsenmalignität die Tonsille auch biopsieren.

TAPLEY et al.1959 sieht sein Therapieergebnis von der Initialsymptomatik unabhängig, TERZ et al.1967 dagegen stellt eine Korrelation auf: Trismus hat mit nur 3% 5-Jahres-überlebensrate eine schlechte Prognose, genauso Dysphagie mit 12% und gleichzeitig mehrere Symptome mit 16%; hingegen überleben 72% bei Symptomlosigkeit.

Sarkome: Grundsätzlich können auch hier wieder alle bisher aufgezeigten Beschwerden vorhanden sein. Häufigstes Einzelsymptom in vorliegender Studie ist das Fremdkörpergefühl. Die Autoren der übersicht registrieren zwar auch am meisten Lokalsymptome (auch BINGOLD 1938), fassen diese aber zusammen, sodaß nur beschränkte Vergleichsmöglichkeit besteht. Die häufigen Lokalsymptome erklären sich nach WANG 1969 durch die Neigung des Sarkoms zur mechanischen Interferenz und Obstruktion. Unter diesem Gesichtspunkt sieht auch SHANMUGHAM 1978 Halsirritation u. Dysphagie am häufigsten. Dagegen verhält sich nach WEY 1973, der Sarkome im HNO-Bereich untersucht, das Krankheitsgeschehen lokal oft stumm und der Kranke bemerkt nur eine Schwellung im regionären Lymphabflußbereich. Darüber hinaus ist beim Sarkom

Übersicht 11

Risiko-faktoren	Abusus von Alkohol	Tabak	Alkohol u./o.Tabak	schlechte Mundhygiene
Malignome				
MARTIN et al. 1941		70 %		meist
SIMON et al. 1978			72 %	
Karzinome				
ANDREWS et al. 1972	85 %	97 %		
BAKER et al. 1965	30 %	47 %		
DOYLE et al. 1978	66 %	88 %		
FLEMING et al. 1976	65,3%	80,4%		75 %
GIVENS et al. 1981	50 %	95 %		
LOWRY 1975	92 %	meist		
MALTZ et al. 1974	83 %	97 %		86 %
MANG et al. 1981	----------"fast ausnahmslos"----------			
NEAL et al. 1973	70 %	70 %	70 %	
QUENELLE et al.1979				meist
SEDA et al. 1969		66 %		
WEICHERT et al.1976	84 %	97 %		meist
WARD et al. 1968		99 %		
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	74,3%	51,4%	91,4%	

Prozentangaben beziehen sich auf die jeweilige Patientenzahl, über die entsprechende Angaben vorlagen

vermehrt auf Allgemeinsymptome zu achten, nach LANDBERG 1974 I bzw. LENNERT et al.1968 sind dies Asthenie, Gewichtsverlust, Fieber vom Pel-Ebstein-Typ, Pruritus, allergisches bzw. urtikarielles Exanthem, und rheumatische Beschwerden wie beispielsweise Gelenkschmerzen. Nach LENNERT 1973 sind auch Lymphknotenschmerzen und alkoholinduzierte Schmerzen von Bedeutung. BAZEX et al.1969 schildert als seltenen Einzelfall ein Melkerson-Rosenthal-Syndrom des Gesichts - 2 Jahre einer Sarkomentdeckung vorausgehend.

Wegen der zumindest lokal uncharakteristischen Beschwerden ist eine routinemäßig histopathologische Untersuchung von Tonsillektomiepräparaten unbedingt anzuraten (SODAGAR et al.1972, TALUKDER 1972). Von 718 Patienten, die wegen Tonsillitiden behandelt wurden, macht SODAGAR et al.1972 auf diese Weise 2 Sarkome aus; sie hatten lediglich Halsschmerzen.

Ätiologie (Erg.vgl.S.20-21)

Die am häufigsten diskutierten ätiologischen Faktoren des Tonsillenkrebses finden sich in übersicht 11. Die Prozentangaben sind zwar fast ausnahmslos beeindruckend hoch, doch stoßen viele Studien wie die eigene auf die Schwierigkeit, daß entsprechende Informationen nur bei einem Teil der Patienten registriert wurden. Die Prozentangaben beziehen sich dann oft nur auf die Gesamtzahl dieser Patienten mit Angaben; so mußte auch in vorliegender Studie verfahren werden. Immerhin liegt in den Prozentzahlen der übersicht dadurch eine gewisse Unsicherheit. Auffallend ist, daß speziell über Sarkome in Richtung Alkohol- und Tabakabusus keine Informationen vorliegen, was vielleicht auf eine andere Ätiologie hindeutet; so hält auch BERTELLI et al.1970 seine Zahlen für Sarkome für wenig eindrucksvoll.

Karzinome: Exzessiver Alkoholgenuß, Tabakkonsum oder schlechte Mundhygiene gelten in der Literatur weitläufig als prädisponierende Faktoren; es finden sich in dieser Hinsicht noch weitaus mehr Autoren als in der Tabelle angegeben: BERTELLI et al.1970, CONCANNON 1971, FLETCHER et al.1966 und 1967, THOMAS 1972, WEY 1968, WARD et al.1968. Nach MANG et al.1981 könnte das Plattenepithelkarzinom der Tonsille seiner Ätiologie nach - Rauchen, Alkohol, schlechte Mundpflege - fast als chemisch induziertes Malignom gelten. SHUMRICK et al.1979 weist darauf hin, daß der Risikofaktor schlechte Mundhygiene oft bedingt ist im Rahmen von Alkoholund Tabakmißbrauch. Die Kanzerogenität des Tabaks ist nach FLEMING et al.1976 unabhängig von seiner Gebrauchsform (Zigarette, Zigarre, Pfeife, Kautabak). DAS et al. 1975 führt die hohe Inzidenz bei Männern in Indien auf die Tatsache zurück, daß Frauen in diesem Land vorwiegend Nichtraucher sind. TAPLEY et al.1959 sieht den immer wieder angesprochenen Inzidenzzuwachs bei Frauen vor allem in den USA in Beziehung zu deren steigendem Tabak- und Alkoholkonsum.

LOWRY 1975 schließt, daß der Alkoholismus entweder von sich aus oder potenziert vom Rauchen die wichtigste Ursache für Krebs im Kopf-Hals-Gebiet darstellt, mindestens in dem Maße wie Zigarettenrauch beim Lungenkrebs, doch die meisten Kranken verheimlichen ihre Trunksucht bzw. es läßt sich der Arzt leicht täuschen; und ein weiteres Problem liegt in der Definition des

Alkoholismus. Aus der Literatur führt er eine ihn bestärkende Studie an: Juden rauchen soviel wie die übrige Bevölkerung, trinken aber nicht übermäßig Alkohol; deshalb zeigen sie eine auffallend geringe Inzidenz für Krebs im Kopf-Hals-Gebiet. Falls der Patient seinen Genußmittelabusus auch nach Therapiebeginn fortsetzt, sehen FLEMING et al.1976, SHUMRICK et al. 1979 und THOMAS 1972 für ihn eine schlechte Prognose.

Während LOWRY 1975 die Krankheit in allen Bevölkerungsschichten sieht, hält THOMAS 1972 soziale Gruppen mit geringem Einkommen für prädisponiert.

Andere Autoren halten Mißbrauch von Alkohol und Tabak für nicht signifikante ätiologische Faktoren (JOHNSTON et al.1977, KUP et al.1972). NEAL et al.1973 erklärt die chronische Inhalation und Ingestion "irritierender Stoffe" als verantwortlich für eine epitheliale Metaplasie. Demnach wäre also die Qualität der Atemluft generell von Bedeutung. Vielleicht liegt hierin der Grund für folgende Beobachtung aus der Veterinärmedizin: RYAN et al.1979 stellt anhand einer Literaturübersicht bei Stadthunden eine signifikant höhere Prävalenz an Plattenepithelkarzinomen der Tonsille fest als bei Landhunden.

Nach SEEBER 1964 sind die ätiologischen Kenntnisse noch immer unzureichend. Er plädiert bei Tonsillenkrebs weniger für eine bestimmte exogene Noxe als vielmehr für eine - ähnlich dem Magenkarzinom - durch Nahrungs- und Genußmittelaufnahme verursachte chronisch schädliche Reizwirkung; unverkennbar ist dabei das übergangsgewebe (Grenzbereich zw. Epi- und Mesoderm) prädestiniert; durch chronisch entzündliche Reizwirkung können Präneoplasien verursacht werden; möglicherweise entstehen sie auch nach stärkerer Schleimhautschädigung, wie sie bei Behinderung der Nasenatmung duch die intensivere Mundatmung hervorgerufen wird.

Bei SHUMRICK et al.1979 finden sich außer den bisher genannten Kanzerogenen Faktoren noch Phenol, Mangelernährung, thermische Schädigung, lokale Irritation und Infektion; außerdem seien in der Literatur Fehlfunktionen besonders des zellabhängigen Immunsystems aufgezeigt worden. WEY 1968 diskutiert tertiär luetische Schleimhautveränderungen, deren Kanzerogenität früher wohl überschätzt wurde, und Eisenmangelanämie mit Plummer-Vinson-Syndrom als weitere mögliche Ursachen. HYAMS 1978

und LOWRY 1975 stellen eine besondere Beziehung zu den "5 S" her: smoking, spirits, sepsis (Entzündung), spices (Gewürze), syphilis. Nach KUP et al.1972 räumt man in der Sowjetunion der Tonsillitis chronica eine Schrittmacherrolle ein. SEEBER 1964 sieht - indem er sich auf die Literatur bezieht - den Faktor Entzündung eher positiv:

1. Personen ohne entzündliche TonsillenerKrankung neigten eher zu Geschwulstwachstum und hätten die ungünstigere Prognose;
2. früher durchgemachte Tonsillitiden scheinen die maligne Entartung eher zu verhindern bzw. hemmend zu beeinflussen;
3. die Prognose sei möglicherweise günstiger, falls es trotz früherer Tonsillitiden zur Tumorentwicklung kommt.

VONKA et al.1977 weist bei Tonsillenkarzinom-Patienten signifikant höhere Titer an Epstein-Barr-Virus-Serumantikörpern nach als in einer Kontrollgruppe; danach ist das Virus entweder an der Pathogenese beteiligt oder das Karzinom führt zu einer extensiven Aktivierung einer EB-Virusinfektion.

Für Karzinogene übernimmt der Speichel die Rolle als Medium, wodurch sich der Entstehungsort der Läsionen erklärt, nämlich vorwiegend Mundboden, Zunge, retromolares Dreieck oder vorderer Gaumenboden (SHUMRICK et al.1979). NAUMANN 1955 lehnt es zwar ab, daß die Tonsillen zur Resorption gelöster Stoffe fähig sind, doch beweist er Diffusionsvorgänge.

Wie man kurzum feststellen kann, ist die genaue Ätiologie unklar. MARTIN et al.1941 hält keinen der bisher aufgezeigten Faktoren für bewiesen, die Syphilis lehnt er in dieser Beziehung sogar strikt ab.

In der vorliegenden Studie wurde versucht, eine Korrelation zwischen Karzinomstadium und Genußmittelabusus aufzustellen. Als einziger geht LOWRY 1975 darauf ein und das nur hinsichtlich Alkoholabusus: alle Patienten mit fortgeschrittenem Stadium waren Alkoholiker. Dies deutet in die gleiche Richtung wie die eigene Studie.

Sarkome: Ihre Ätiologie ist noch weitaus zweifelhafter. Nach TODD et al.1974 wurde für den M. HodgKin in der Literatur wiederum das Epstein-Barr-Virus beschuldigt, das konnte aber nicht

in jedem Falle bestätigt werden; andere Theorien gehen darauf hinaus, daß T-Zellen in ihrer Oberflächenantigenität durch ein Virus verändert und vom Immunsystem als fremd erkannt werden, und dies führt zur Erscheinung neoplastischer Retikulumzellen. Warum der M.HodgKin im Waldeyer'schen Rachenring, wo besonders viel lymphatisches Gewebe vorkommt, so selten ist, dafür ist der Grund nicht bekannt (TODD et al.1974). Für Non-HodgKin-Lymphome an den Tonsillen fanden sich keine speziellen Angaben über ätiologische Faktoren.

Einen Bericht eines persönlich ergreifenden Schicksals liefert STECKLER et al.1976: General Ulysses S. Grant, ehemaliger Präsident der USA, erkrankte 1884 an einem Tonsillenkarzinom und starb als einziger ehemaliger Inhaber dieses Amtes an Krebs; er war bis zu seiner Erkrankung langjähriger starker Raucher. Schon damals schrieb Dr.Schrady - sein Leibarzt - dem Tabak einen karzinogenen Effekt zu.

2.2 Lokalisation

2.2.1 Ergebnisse

Da das Tonsillenorgan bzw.die fossa tonsillaris paarig angelegt ist und das Malignom zumeist einseitig entstanden war, liegt es nahe, beide Seiten in der Häufigkeit ihres Befalls gegenüberzustellen.

n = 136	rechts	links	bds.	Σ
Karzinome	61 57,0%	42 39,3 %	4 3,7 %	107 100 %
Sarkome	16 55,2%	11 37,9 %	2 6,9 %	29 100 %
Σ	77 56,6%	53 39,0 %	6 4,4 %	136 100 %

$\frac{R}{L} = \frac{3}{2}$

Tab.12: Allgemeine Lokalisation der Tonsillenmalignome

Wie aus Tab.12 und Abb.6 entnommen werden kann, war beim Tonsillenmalignom insgesamt am häufigsten die rechte Seite mit 56,6 % betroffen im Vergleich zur linken Seite mit 39 % etwa im Verhältnis 3:2. Vom Patientenkollektiv hatten 4,4 %, also immerhin jeder 25. eine doppelseitige Lokalisation aufzuweisen. Eine Aufteilung in Karzinome und Sarkome ergab für beide Sparten ein ähnliches Verteilungsmuster. Lediglich beim beidseitigen Befall war unter den Sarkomen der Anteil mit 6,9 % fast doppelt so hoch wie der Anteil unter den Karzinomen mit 3,7 %.

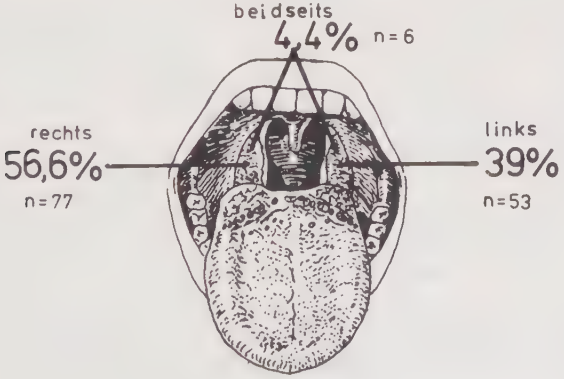


Abb.6 : Bildliche Darstellung der Ergebnisse aus Tab.12

Was die Binnenlokalisation der Tonsille angeht, so waren insgesamt mehrere Teilbereiche gleichzeitig mit 72,2 % (also zu fast 3/4) am häufigsten vertreten. Die Lokalisationen ausschließlich nur am oberen Pol mit 4,5 % oder nur am unteren Pol mit 5,3 % sind als Rarität zu sehen (siehe Tab.13 u. Abb.7) Ein ausschließlicher Befall nur des mittleren Tonsillenteils konnte bei Durchführung dieser Erhebung nicht festgestellt werden. Über einen verbleibenden Rest von 18 % gaben die Krankenakten keine nähere Auskunft über eine Teillokalisation auf der Tonsille. Außerdem hatten bis auf 1 Fall alle die hier angeführten Tonsillentumoren mit Befall nur eines eng umschriebenen Tonsillenteils das Organ verlassen und waren über dessen Grenzen hinausgewachsen. Einen Einblick in die jeweiligen Verteilungsmuster bei Karzinomen und Sarkomen respektive (Non)-Hodgkin-Tumoren liefert Abb.8. Man erkennt, daß Karzinome und Sarkome, was die Lokalisation auf der Tonsille betrifft, in etwa gleich verteilt sind. Ergänzend muß erwähnt werden, daß 3 Patienten (= 2,2 %) schon tonsillektomiert waren, bevor sie erkrankten (daher geht Tab.13 auch von 133 Fällen und Abb.8 von 104 Karzinomen aus). In diesen 3 Fällen war als Primärlokalisation des Tumors lediglich die Fossa tonsillaris aufgeführt worden ohne weitere konkretere Angaben. Alle 3 Tonsillenmalignome waren rechts lokalisiert (siehe Tab.14); sie gehörten zur Gruppe der Tonsillenkarzinome und betrafen ausschließlich Männer.

Tonsille n=133	rechts	links	beiderseits	Σ
nur oberer Tonsillenpol	3 2,3%	3 2,3%	-	6 4,5%
nur mittlerer Tonsillenteil	-	-	-	-
nur unterer Tonsillenpol	6 4,5%	1 0,8%	-	7 5,3%
mehrere Teilbereiche	48 36,1%	42 31,6%	6 4,5%	96 72,2%
ohne nähere Angaben	17 12,8%	7 5,3%	-	24 18,0%
Σ	74 55,6%	53 39,9%	6 4,5%	133 100,0%

Tab.13 : Absolute und relative Häufigkeiten der Binnenlokalisation auf der Tonsille

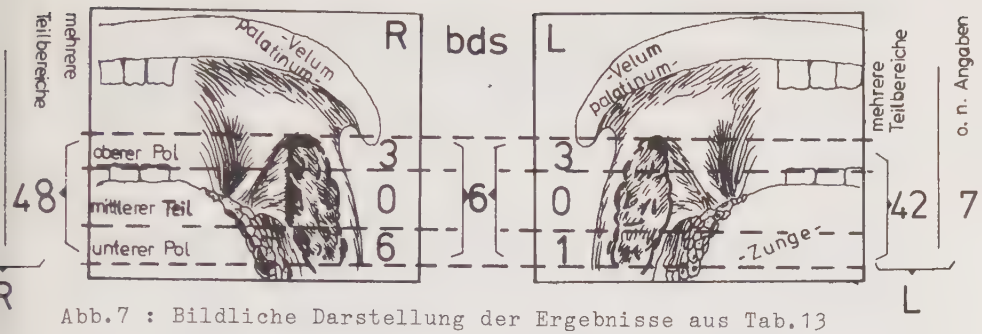


Abb.7 : Bildliche Darstellung der Ergebnisse aus Tab.13

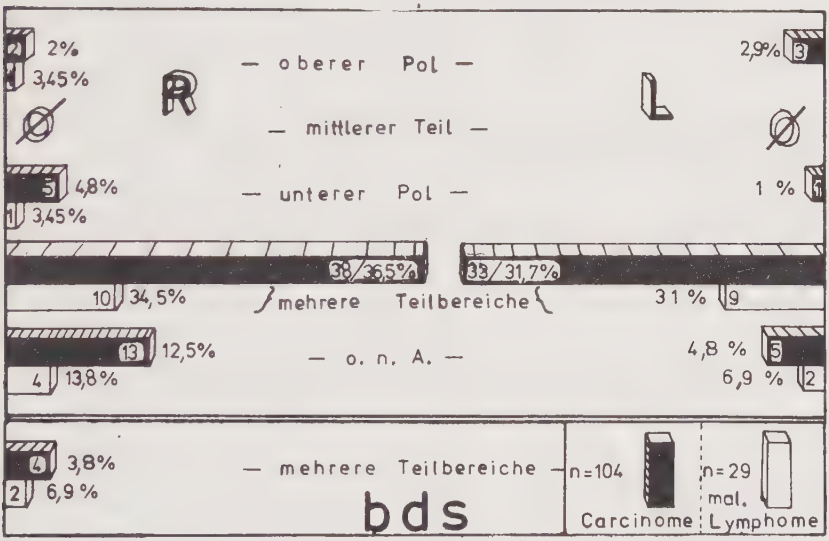


Abb.8 : Absolute u.relative Häufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen auf der Tonsille - getrennt nach Karzinomen u. malignen Lymphomen - (Ca.: n=104=100%, m.Lymph.: n=29=100%)

	rechts	%	links	%	beiderseits	%	Σ	%
Schon vor Erkrankung tonsillektomiert n=3	3	100	-		-		3	100
Übrige Patienten lt.Tab.13 n=133	74	55,6	53	39,9	6	4,5	133	100

Tab.14 : Seitenverteilung der Tumoren von Patienten, die schon vor ihrer Erkrankung tonsillektomiert waren -in Gegenüberstellung zu den übrigen Patienten -

Anmerkung zu Tab.15:
Die der Fossa tonsillaris benachbarten Strukturen, auf die das Malignom übergegriffen hatte, wurden -als Teil des Oropharynx - nach den Vorschlägen der UICC eingeteilt in Seitenwand, Vorderwand, obere Wand und Hinterwand mit den entsprechenden Substrukturen.

	Teil-Lokalisationen	Gesamt			Karzinome			Sarkome		
		Anzahl	Basis 136 Pat.	Basis 436 Teil-Lok.	Anzahl	Basis 107 Pat.	Basis 353 T.Lok.	Anzahl	Basis 29 Pat.	Basis 83 T.Lok.
Seiten-wand	Fossa tonsillaris	110	81 %	25 %	89	83 %	25 %	21	72 %	25 %
	Gaumenbögen vorn	45	33 %	10 %	34	32 %	10 %	11	38 %	13 %
	Gaumenbögen hinten	33	24 %	8 %	29	27 %	8 %	4	14 %	5 %
	Glosso Tonsillar-furche	50	37 %	12 %	44	41 %	12 %	6	21 %	7 %
Vorn	Zungengrund	51	38 %	12 %	45	42 %	13 %	6	21 %	7 %
	Vord.linguale Epiglottisfläche	14	10 %	3 %	11	10 %	3 %	3	10 %	4 %
Oben	Gaumensegel	41	30 %	9 %	32	30 %	9 %	9	31 %	11 %
Hinten	Pharynx-Seitenwand	35	26 %	8 %	29	27 %	8 %	6	21 %	7 %
	Pharynx-Hinterwand	10	7 %	2 %	7	7 %	2 %	3	10 %	4 %
Hypopharynx		21	16 %	5 %	14	13 %	4 %	7	24 %	9 %
Sonstige Strukturen	Spatium parapharyngeum	10	7 %	2 %	9	8 %	3 %	1	3 %	1 %
	Nasenrachenraum	8	6 %	2 %	4	4 %	1 %	4	14 %	5 %
	Mundboden	4	3 %	1 %	3	3 %	1 %	1	3 %	1 %
	Unterkiefer	4	3 %	1 %	3	3 %	1 %	1	3 %	1 %
	Σ	436	321 %	100 %	353	330 %	100 %	83	285 %	100 %

Tab.15 : Absolute und relative Häufigkeiten befallener Teilstrukturen bei Ausbreitung des Tonsillenmalignoms

Da der überwiegende Teil der ausgewerteten Tonsillenmalignome fortgeschrittenen Stadiums war, hatte das Tumorwachstum in der Regel auch mehrere anatomische Nachbarstrukturen erfaßt: die in der Tab.15 als "Teillokalisationen" bezeichnet sind. Die in dieser Übersicht über die relativen Häufigkeiten angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf

1. die Anzahl der Patienten o d e r
2. die Gesamtzahl der Teillokalisationen.

Die relative Häufigkeit zu Ziff.1 sagt aus, bei wieviel % der Patienten die betreffende Teillokalisation festzustellen war. Demgegenüber sagen die Prozentangaben zu Ziff.2 aus, in welchem Verhältnis die Teillokalisationen zueinander stehen.

Bei 136 Patienten (= 136 Teillokalisations-Kombinationen) und 436 Teillokalisationen entfallen im Durchschnitt auf 1 Patienten 3,21 Teillokalisationen.

Die folgenden Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten (= Ziff.1). Demnach waren bei Diagnosestellung die meisten Malignome (= 81 %) über die Tonsillenkapsel als Organgrenze hinausgewuchert und hatten die Tonsillengrube (Fossa tonsillaris) zwischen vorderem und hinterem Gaumenbogen besetzt. War der Tumor noch ausgedehnter, dann hatte er bevorzugt Glosso-Tonsillarfurche (37 %) und Zungengrund (38 %) infiltriert. Besonders interessant ist, daß der vordere Gaumenbogen (33 %) häufiger befallen war als der hintere (24 %). Als obere Begrenzung war das Gaumensegel mit 30 % in der Häufigkeit an 5. Stelle infiltriert, gefolgt von der lateralen Rachenwand (26 %). In sehr fortgeschrittenen Tumorstadien reichte das Malignom bis in den Hypopharynx (16 %) hinein, infiltrierte die vordere linguale Epiglottisfläche (10 %), das parapharyngeale Bindegewebe (Spatium parapharyngeum) - 7 % - oder die Pharynx-Hinterwand (7 %). Das infiltrierende Wachstum machte mitunter auch vor Nasenrachenraum (6 %), Mundboden und Unterkiefer (je 3 %) nicht halt.

Die übrigen Angaben in Tabelle 15 lassen weiterhin erkennen, daß Tonsillenkarzinome und Tonsillensarkome (= maligne Tonsillenlymphome), was die Häufigkeit der Teillokalisationen angeht, in etwa gleich verteilt sind.

Es rücken aber hier doch einige Unterschiede ins Blickfeld. Der Befall des hinteren Gaumenbogens (27 % gegenüber 14 %), der Glosso-Tonsillarfurche (41 % gegenüber 21 %)und des Zungengrunds (42 % gegenüber 21 %) war bei den Karzinomen im Schnitt doppelt so häufig wie bei den malignen Lymphomen. Umgekehrt verhält es sich beim Hypopharynx; dorthin drangen nur etwa halb so viele Karzinome (13 %) wie maligne Lymphome (24 %) vor. Beim Einwachsen in den Nasenrachenraum machte sich zwischen Karzinomen (4 %) und malignen Lymphomen (14 %) auch ein deutlicher Unterschied bemerkbar.

Tonsille(n)	T_1	T_2	T_3	T_4	T_x x)	Σ
rechte n=61	16 26%	27 44%	18 30%	- -	-	61 100%
linke n=42	9 22%	16 38%	16 38%	1 2%	-	42 100%
beide n= 4	-	-	2 50%	1 25%	1 25%	4 100%
Σ n=107	25 23%	43 40%	36 34%	2 2%	1 1%	107 100%

Tab.16 : T-Status-Verteilung bei verschiedenseitigem Befall durch Karzinome zur Zeit der Diagnosestellung

x) Minimalerfordernisse zur Bestimmung des T-Status fehlen

Innerhalb der T-Kategorie lag bei den Karzinomen gemäß der klinischen Tumoreinteilung nach dem TNM-System die in Tab.16 dargestellte Verteilung vor. Danach zeigen sich in den Häufigkeiten keine erwähnenswerten Unterschiede bzw. können wegen zu geringer Fallzahl beim doppelseitigen Befall keine Schlüsse gezogen werden.

Tab.17 zeigt den Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus in Abhängigkeit vom verschiedenseitigen Auftreten des Primärtumors. Die Untersuchung ergab, daß in der relativen Häufigkeit hier eine völlige Gleichverteilung zwischen rechts und links vorliegt. Die bei den doppelseitigen Karzinomen mitunter etwas abweichenden Prozentzahlen lassen sich wiederum durch die geringe Fallzahl erklären. Auffällig ist die im ganzen schwache Besetzung des N_2-Status verglichen mit den ca.3-4mal höheren

Besetzungen des N_0-, N_1- und N_3 - Status. Fernmetastasen bei Diagnosestellung zeigten sich lediglich bei 3 % dieser Karzinomträger, wobei jeweils der gleiche Anteil zu Lasten des rechts- bzw. linksseitigen Befalls geht. Jeweils 1 rechtsseitiges und 1 linksseitiges Karzinom hatte in die Lunge fernmetastasiert, 1 rechtsseitiges sowohl in Lunge als auch in Leber.

		Tonsille						∑	
		rechts n=61		links n=42		beidseits n=4			
Lymphknoten-Status	N_0	24	39%	15	36%	-		39	37%
	N_1	16	26%	11	26%	1	25%	28	26%
	N_2	4	7%	3	7%	1	25%	8	7%
	N_3	16	26%	11	26%	1	25%	28	26%
	x) N_x	1	2%	2	5%	1	25%	4	4%
Fernmetastasen	M_0	58	95%	40	95%	3	75%	101	94%
	M_1	2	3%	1	2%	-		3	3%
	x) M_x	1	2%	1	5%	1	25%	3	3%

Tab.17 : Lymphknotenstatus (N_0-N_3) und Fernmetastasen, abhängig von der Primärtumorlokalisation bei Tonsillenkarzinomen x) Minimalerfordernisse zur Bestimmung des N/M-Status fehlen

Für die Karzinome ergab sich beim Vergleich der Stadienverteilung (TNM-System) mit den Primärtumorlokalisationen lt. Tab.18a folgendes: An den Stadien I-IV sind die rechtsseitigen Lokalisationen etwa gleich häufig vertreten wie die linksseitigen; bei beidseitigem Befall treten - entsprechend der relativ größeren Tumorgewebsmassen - die Stadien I-II gegenüber den höheren Stadien III-IV zurück.

Die Stadiumsangaben (Ann-Arbor-Einteilung) für maligne Lymphome wiesen eine Gleichverteilung zwischen rechts und links auf, sofern man wegen der geringen Fallzahl die Stadien I-II und III-IV jeweils zusammenfaßt (siehe Tab.18b).

Allgemein muß bemerkt werden, daß Karzinome eine stärkere Tendenz zu höheren Stadien aufweisen als maligne Lymphome.

TNM-Einteilung	T o n s i l l e						Σ	
	rechts n=61		links n=42		beidseits n=4		n=1o7	
Stadium I	7	12%	4	10%	-		11	10%
II	11	18%	5	12%	-		16	15%
III	21	34%	17	40%	1	25 %	39	36%
IV	21	34%	13	31%	2	50%	36	34%
nicht einteilbar	1	2%	3	7%	1	25%	5	5%
Σ n=...	61	100%	42	100%	4	100%	107	100%

Tab.18a : Absolute und relative Häufigkeiten der einzelnen Stadien, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors - K a r z i n o m e -

Ann-Arbor-Einteilg.	T o n s i l l e						Σ	
	rechts n=16		links n=11		beidseits n=2		n=29	
Stadium I	10	63%	7	64%	-		17	59%
II	3	19%	2	18%	-		5	17%
III	1	6%	-		-		1	4%
IV	1	6%	2	18%	-		3	10%
nicht einteilbar	1	6%	-		2	100%	3	10%
Σ n=...	16	100%	11	100%	2	100%	29	100%

Tab.18b : Absolute und relative Häufigkeiten der einzelnen Stadien, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors - m a l i g n e L y m p h o m e -

In den Tabellen 19a und 19b wird, da es sich bei den malignen Lymphomen mitunter um systemische Erkrankungen handelt, genauer auf die Lokalisation im übrigen Organismus eingegangen.

mitbefallene anatomische Strukturen		Tonsille rechts n=16		links n=11		beidseits n=2		Σ n=29	
Lymphknoten	zervikal	11	69%	7	64%	1	50%	19	66%
	axillär	2	13%	1	9%	-	-	3	10%
	mediastinal	2	13%	2	18%	-	-	4	14%
	iliakal	1	6%	-	-	-	-	1	3%
Leber		1	6%	1	9%	-	-	2	7%
Knochenmark		1	6%	2	18%	-	-	3	10%

Tab.19a : Absolute und relative Häufigkeiten mitbeteiligter anatomischer Teilstrukturen bei den malignen Lymphomen (systemische Erkrankungen), abhängig von der betroffenen Tonsillenseite

mitbefall. anatomische Teilstrukt.		Stadium I n=17		II n=5		III n=1		IV n=3		? n=3		Σ n=29	
Lymphknoten	zervikal	8	47%	4	80%	1	100%	3	100%	3	100%	19	66%
	axillär	-	-	2	40%	-	-	-	-	1	33%	3	10%
	mediastinal	-	-	-	-	1	100%	3	100%	?		4	14%
	iliakal	-	-	-	-	1	100%	-	-	|		1	3%
Leber		-	-	-	-	-	-	2	67%	?		2	7%
Knochenmark		-	-	-	-	-	-	3	100%	!		3	10%

Tab.19b : Absolute und relative Häufigkeiten mitbeteiligter anatomischer Teilstrukturen bei den malignen Lymphomen (systemische Erkrankungen), abhängig vom Stadium

Lt.Tab.19a konnte eine Abhängigkeit der Häufigkeiten mitbeteiligter anatomischer Teilstrukturen von der betroffenen Tonsillenseite nicht festgestellt werden. Tab.19b bestätigt, daß sich die maligne Lymphomerkrankung auch außerhalb des HNO-Bereichs manifestieren kann; dies gilt insbesondere für die höheren Stadien. Hinsichtlich des systemischen Charakters maligner Lymphomerkrankungen soll Tab.19b lediglich einen genaueren Abriß geben über mitbetroffene Gebiete im Gesamtorganismus.

Zur genaueren Lokalisation der regionären Lymphknotenmetastasen wurde jede Halsseite gem.Abb.9 in 3 Etagen eingeteilt. Zu dieser Einteilung in Halsetagen bzw. -drittel gelangt man durch die Bildung zweier horizontaler Grenzlinien: die kraniale in Höhe des Schildknorpeloberrandes und die kaudale auf dem Niveau der Zwischensehne des M.omohyoideus (Übergang von venter inferior auf venter superior des M. omohyoideus).

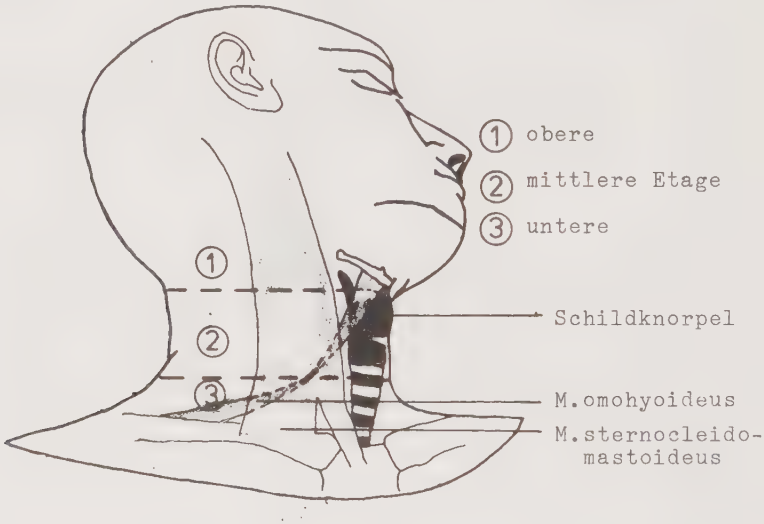


Abb.9 : Topographie der 3 Halsetagen

Tab.20 zeigt die Häufigkeiten der Halslymphknotenlokalisationen in Abhängigkeit vom Ort des Primärtumors; Karzinome und maligne Lymphome sind zusammengefaßt,weil keine eindeutigen Unterschiede sichtbar wurden (Aufschlüsselung nach Histologie siehe Tab.37). Der größte Teil der regionären Halslymphknotenmetastasen war im oberen Halsdrittel zu verbuchen (48%) und zwar unabhängig von der Seite des Primärtumors, gefolgt von mittlerem (10%) und unterem (9%) Halsdrittel. Außerdem war im oberen Halsdrittel der für Tonsillenerkrankungen als sozusagen pathognomonisch geltende Kieferwinkel-Lymphknoten Küttner-Most am meisten betroffen. Bei 11% der Patienten lagen keine präzisierenden

Angaben über das betroffene Halsdrittel vor. Die Lymphknotenlokalisationen sämtlicher Halsetagen zeigten sich bevorzugt auf der gleichen Seite wie der Primärtumor (ipsilateral). Desweiteren trat in allen Halsetagen der bilaterale Befall häufiger auf als der kontralaterale. Waren beide Tonsillen vom Malignom befallen, zeichnet sich bevorzugt eine bilaterale Lymphknotenlokalisation ab. Rechts- und linksseitige Malignome sind also befähigt, sowohl kontralateral als auch bilateral Halslymphknoten-Metastasen zu setzen. Bei rechtsseitigem Primärtumor war die kontralaterale Metastasierung etwas häufiger (5 %) als bei linksseitigem (2 %); gleiche Verhältnisse lagen bei bilateraler Metastasierung vor (8 % gegenüber 4 %).

n = 136		Tonsille: rechts 61 Karz. 16 Sark. n=77		Tonsille: links 42 Karz. 11 Sark. n=53		Tonsille: beidseits 4 Karz. 2 Sark. n=6		Σ 107 Karz. 29 Sark. n=136	
Halsdrittel oberes	ipsilateral	29	38%	25	47%	1	17%	55	41%
	contralateral	2	3%	-	-	-	-	2	1%
	bilateral	2	3%	2	4%	4	67%	8	6%
	Σ	33	44%	27	51%	5	84%	65	48%
mittleres	ipsilateral	8	10%	3	6%	-	-	11	8%
	contralateral	1	1%	-	-	-	-	1	1%
	bilateral	2	3%	-	-	-	-	2	1%
	Σ	11	14%	3	6%	-	-	14	10%
unteres	ipsilateral	7	9%	4	8%	-	-	11	8%
	contralateral	-	-	-	-	-	-	-	-
	bilateral	-	-	-	-	2	33%	2	1%
	Σ	7	9%	4	8%	2	33%	13	9%
ohne nähere Angaben	ipsilateral	7	9%	3	6%	-	-	10	7%
	contralateral	1	1%	1	2%	-	-	2	1%
	bilateral	2	3%	-	-	2	33%	4	3%
	Σ	10	13%	4	8%	2	33%	16	11%

Tab.20 : Absolute und relative Häufigkeiten der Halslymphknotenlokalisationen in Abhängigkeit vom Ort des Primärtumors (Karzinome und maligne Lymphome (Sarkome)-wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit zusammengefaßt, weil bei beiden Tumorarten größtenteils identische Lokalisationsverteilungen der Halslymphknoten vorlagen u.außerdem eine isolierte Betrachtung zu noch kleineren Gruppen geführt hätte)

	Tonsille rechts n=61		links n=42		beidseits n=4		n=107	
N_1-N_3 b.Diagnosestellung	36	59%	25	60%	3	75%	64	60%
Lokalrezidiv	17	28%	14	33%	2	50%	34	31%
Halsknotenrezidiv	11	18%	7	17%	2	50%	20	19%
Fernmetastasen	4	7%	1	2%	-	-	5	5%

Tab.21a : Positive Halslymphknotenbefunde bei Diagnosestellung, spätere Lokal- und Halsknotenrezidive sowie spätere Fernmetastasen, abhängig von der Primärtumorlokalisation - K a r z i n o m e -

	Tonsille rechts n=16		links n=11		beidseits n=2		Σ n=29	
Lokalrezidiv	2	13%	1	9%	-	-	3	10%
Lymphknotenrezidiv zervikal	1	6%	1	9%	-	-	2	7%
Lymphknotenrezidiv axillär, mediastinal iliakal	2	13%	-	-	-	-	2	7%
Generalisierung (Leber u.Knochen)	1	6%	1	9%	-	-	2	7%
Σ	6	38%	3	27%	-	-	9	31%

Tab.21b : Lokal- uns Lymphknotenrezidive sowie Generalisierungen (soweit nach Erstbehandlung aufgetreten), abhängig von der Primärtumorlokalisation
-m a l i g n e L y m p h o m e -

Lt.Tabelle 21a setzten die rechtsseitigen Karzinome relativ etwa gleich viele regionäre Halslymphknotenmetastasen wie die linksseitigen (59 % und 60 %). Beim beidseitigen Karzinom fällt diese Absiedlungsrate etwas höher aus (75 %). Unabhängig von der Seite des Primärtumors traten Lokalrezidive beim Karzinom am häufigsten auf, gefolgt von regionären Halslymphknotenrezidiven und Fernmetastasen, Die relative Häufigkeit der Rezidive ist links und rechts annähernd gleich groß mit Ausnahme der Häufigkeit bei den Fernmetasen, woraus jedoch wegen der geringen Fallzahl keine Schlüs-

se gezogen werden können; dasselbe gilt auch für die Rezidive und Fernmetastasen bei beidseitiger Erkrankung.

Ebenfalls wegen zu geringer Besetzung sind die Untersuchungsergebnisse der Rezidivquoten bei malignen Lymphomen (siehe Tab.21b) mit einem Unsicherheitsfaktor behaftet.

Tabelle 22 zeigt die Verteilung der histopathologischen Befunde der verschiedenseitig lokalisierten Primärtumoren auf. Die verschiedenen ausdifferenzierten Plattenepithelkarzinome zusammengefaßt sind rechts mit 76 % und links mit 74 % annähernd gleichverteilt, wobei die verhornenden und mäßig verhornenden Plattenepithelkarzinome - also diejenigen vom mehr ausdifferenzierten histologischen Typ - rechts mit 45% häufiger auftraten als links (32%). Dieses Verhältnis ist bei den nicht verhornenden und den entdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen umgekehrt mit 30% rechts gegenüber 43% links. 1 rechts lokalisiertes Plattenepithelkarzinom konnte histopathologisch in seinem Differenzierungsgrad nicht näher bestimmt werden. Das lymphoepitheliale Karzinom (Schmincke-Regaud) war rechts (3%) ebenso selten wie links (4%). Bei beidseitiger Erkrankung waren Plattenepithelkarzinome mit 67% vertreten.

Bis 1974 wurden Non-Hodgkin-Lymphome, die sich bekanntlich aus einer Vielzahl verschiedener pathologisch-anatomischer Bilder zusammensetzen, noch nach der heute weniger gebräuchlichen (deutschen) Einteilung lediglich als Retikulo- und Lymphosarkome klassifiziert. Weil in einem Teil der Krankenakten nur diese Klassifizierung getroffen worden war, sind insgesamt 12 Malignome - obwohl sie als maligne Lymphome histopathologisch zur Gruppe der Non-Hodgkin-Tumore gehören - gesondert aufgeführt (siehe Tab.22): 10 Malignome mit der heutzutage etwas überholten Diagnose "Retikulosarkom" und 2 mit derjenigen eines"lymphoretikulären Sarkoms". Die 16 als Non-Hodgkin-Lymphome angeführten Fälle kamen seit 1974 hinzu und waren vom Pathologen nach der sich immer mehr durchsetzenden KIELER KLASSIFIKATION spezifiziert worden. Da aber aus diesem Grunde die verschiedenen histopathologischen Diagnosen wegen der geringen Fallzahl maligner Lymphome bei einem Vergleich der Primärtumorseiten noch mehr unterbesetzt

wären, wurde nur - wie es die KIELER KLASSIFIKATION auch vorsieht - zwischen niedrigem und hohem Malignitätsgrad unterschieden; die älteren Diagnosen "Retikulosarkome" konnten retrospektiv dem hohen Malignitätsgrad zugeordnet werden. Die lymphoretikulären Sarkome ließen sich dagegen retrospektiv keinem Malignitätsgrad zuordnen. Das gleiche gilt für 1 Non-Hodgkin-Lymphom, weil genaue Angaben fehlten.
Auch bei einem Verzicht auf eine weitergehende Untergliederung waren die Fallzahlen bei den Non-Hodgkin-Lymphomen zu gering, um Schlüsse aus dem Ergebnis ziehen zu können.-
Die Übersicht schließt mit 1 rechtsseitig aufgetretenen M. Hodgkin, der ebenfalls eine Aussage über eine seitenbedingte Abhängigkeit nicht zuläßt.
Bei beidseitiger Erkrankung entfallen 2/3 auf Plattenepithelkarzinome, 1/3 auf Non-Hodgkin-Lymphome mit niedrigem Malignitätsgrad (in allen 6 Fällen ergaben Probeexzisionen sowohl rechts wie links identische histopathologische Befunde).

Lt. Tab.23 weisen die verschiedenen Primärtumorlokalisationennen zum Teil deutliche geschlechtsbezogene Unterschiede auf. Bei rechtsseitigem Tumor waren Männer 3mal häufiger, bei linksseitigem 2mal häufiger vertreten als Frauen, bei beidseitigem Tumor zeigen sich keine Unterschiede.

Die zu Anfang dieses Kapitels (2.2.1) in Abb.7 dargestellten 13 Malignome, welche entweder nur vom oberen oder nur vom unteren Tonsillenpol ausgegangen waren, wurden auf ihre Histologie in Tab.24 noch besonders untersucht. Aus dem Ergebnis lassen sich wegen der zu geringen Fallzahl keine Schlüsse ziehen.

	T o n s i l l e			Σ
	rechts n=77	links n=53	beidseits n=6	n=136
Männer	58	36	3	97
Frauen	19	17	3	39
Verhältnis Männer: Frauen	3,1:1	2,1:1	1:1	2,5:1

Tab.:23 : Verhältnis der Häufigkeit der Malignomträger männlichen u.weiblichen Geschlechts bezogen auf die unterschiedliche Lokalisation des Primärtumors

Histologie			Tonsille rechts n=77		Tonsille links n=53		Tonsille beidseits n=6		Σ n=136
verhornendes Plattenepithel-Ca.			21	27%	11	21%	-	-	32
mäßig verhornendes Plattenepithel-Ca.			14	18%	6	11%	1	17%	21
nicht verhornendes Plattenepithel-Ca.			12	16%	11	21%	1	17%	24
entdifferenziertes Plattenepithel-Ca.			11	14%	12	22%	2	33%	25
nicht näher diff. Plattenepithel-Ca.			1	1%	-	-	-	-	1
lymphoepitheliales Ca.(Schmincke-Regaud)			2	3%	2	4%	-	-	4
Malignitätsgrad	niedr.	Non-Hodgkin-Lymphome	4	5%	3	6%	2	33%	9
	hoch	Retikulo-Sarkome	5)	11%	5)	13%	-	-	10
		Non-Hodgkin-Lymphome	4)		2)				6
	nicht bekannt	lymphoretikuläres Sarkom	1	1%	1	2%	-	-	2
		Non-Hodgkin-Lymphom	1	1%	-	-	-	-	1
Morbus Hodgkin			1	1%	-	-	-	-	1
Σ n = 136			77	100%	53	100%	6	100%	136

Tab.22 : Absolute und relative Häufigkeiten der histopathologischen Befunde bezogen auf die Primärtumorlokalisation

Histologie	Tonsillenpol oberer rechts	Tonsillenpol oberer links	Tonsillenpol unterer rechts	Tonsillenpol unterer links	Σ n=13
verhornendes Plattenepithel-Ca.	-	1	2	-	3
mäßig verhornendes Plattenepithel-Ca.	2	-	1	-	3
nicht verhornendes Plattenepithel-Ca.	-	2	1	-	3
entdifferenziertes Plattenepithel-Ca.	-	-	-	1	1
lymphoepitheliales Ca.(Schmincke-Regaud)	-	-	1	-	1
Non-Hodgkin-Lymphom	1	-	1	-	2

Tab.24 : Histologische Diagnose (absolute Häufigkeiten) bei begrenzter Tonsillenpol-Lokalisation

Wie aus Tab.25 deutlich hervorgeht, unterschied sich die rechtsseitige von der linksseitigen Erkrankung prognostisch nur minimal. In beiden Gruppen lebten nach Ablauf von 5 Jahren nur noch etwas mehr als die Hälfte. Durch den Logrank-Test zum Vergleich von Überlebenszeiten konnte die Hypothese, daß beide Gruppen, prognostisch gesehen, gleich sind, nicht verworfen werden (Prüfgröße $\chi^2 = 0,21$; Quantil $\chi^2_{0,95;1}=3,84$). War der Tumor dagegen beidseitig lokalisiert, lebten nach 5 Jahren nur noch 1/3 der Patienten. Trotz der nicht unerheblichen Abweichung konnte auch hier auf Grund des durchgeführten Logrank-Tests die Hypothese, daß die Prognose des einseitigen verglichen mit der des beidseitigen Primärtumors gleich ist, nicht verworfen werden ($1-\alpha = 95\%$).

Auch bei einer gesonderten Betrachtung von Karzinomen und malignen Lymphomen ergibt sich zwischen linksseitigem und rechtsseitigem Befall kein signifikanter prognostischer Unterschied (Karzinome:Prüfgröße 0,0004; maligne Lymphome: Prüfgröße 0,08; Quantil jeweils $\chi^2_{0,95;1}=3,84$).- vgl.Abb.10 -.

Eine gesonderte Betrachtung von Karzinomen und malignen Lymphomen bei beidseitigem Befall mußte wegen zu geringer Fallzahl entfallen.

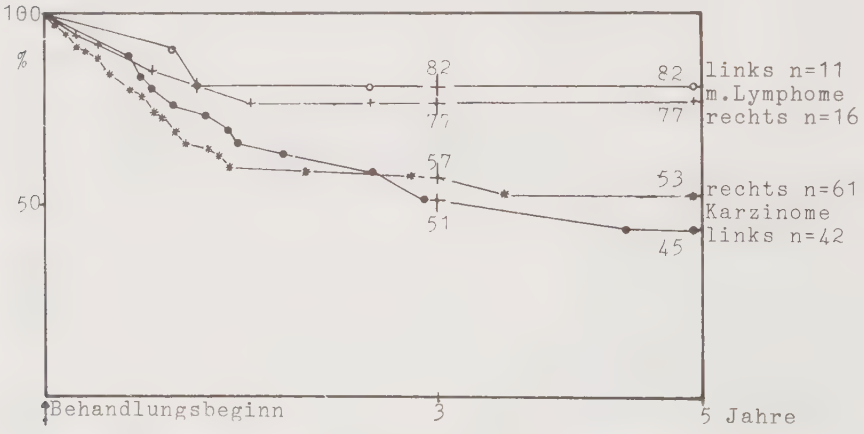


Abb.10: Überlebenskurven der Patienten mit rechts- und linksseitigem Primärtumor - Karzinome und maligne Lymphome getrennt -

Überlebensrate	Tonsille rechts n=77	Tonsille links n=53	Tonsille beidseits n=6	Σ n=136
3 Jahre	60%	59%	33%	59%
5 Jahre	58%	55%	33%	53%

Tab.25 : Beziehung zwischen Tumorlokalisation und Prognose

Da lt.Tab.15 die Häufigkeit beim Mitbefall des Zungengrunds mit 38% (Karzinome 42%, maligne Lymphome 21%) an erster Stelle steht, lag es nahe, diese Gruppe dem Patientenrestkollektiv prognostisch gegenüberzustellen. Lt. Abb.11 ergaben sich dabei folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

	Zungenmitbefall ja	Zungenmitbefall nein	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $0,95;1^{=}$
Karzinome	31%	52%	3,03	3,84
maligne Lymphome	44%	90%	4,8o	
Karzinome u.maligne Lymphome zusammen	34%	63%	7,95	

Danach weisen die Patienten mit Zungengrundmitbefall gegenüber den übrigen Patienten eine wesentlich schlechtere Prognose auf,was bei m.Lymphomen sowie bei Karzinomen und malignen Lymphomen zusammen als signifikant nachgewiesen werden konnte.

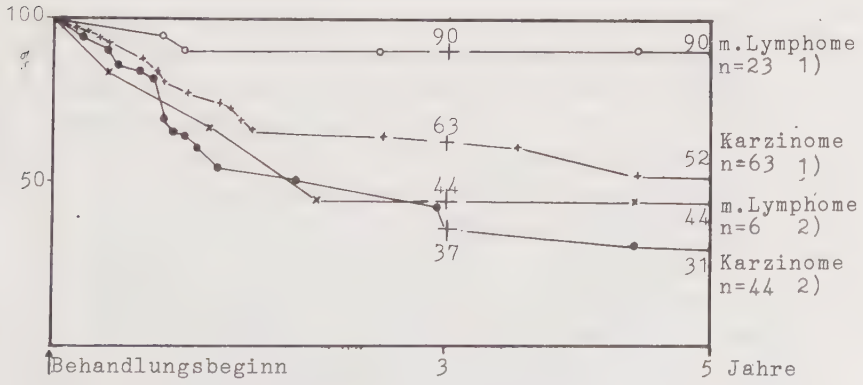


Abb.11. : Überlebenskurven von Patienten ohne/mit Beteiligung des Zungengrunds am Primärtumor
1) ohne) Zungengrundmitbefall
2) mit)

2.2.2 Diskussion der Ergebnisse

Problem Primärtumorort (Erg.vgl.S.60-63)

Die Gaumenmandel ist bei kleineren Malignomen leicht als Ursprungsort der Läsion auszumachen, größere Malignome erstrecken sich jedoch meist auf mehr als eine anatomische Struktur, und der Ursprungsort läßt sich nur mit Schwierigkeiten bestimmen (BERTELLI et al.1970; MANDRAVADI et al.1978; SHUMRICK et al. 1979). Da sich aber Tumoren verschiedener Lokalisation im Oropharynx prognostisch unterscheiden, ist der Ausgangsort des Primärtumors möglichst festzulegen (FLETCHER et al.1967). Finden Ausbreitungsrichtung und Histopathologie des Tumors sowie Inzidenz und Verteilung regionärer Metastasen Berücksichtigung, wird der Ursprungsort nach FLETCHER et al.1967 oft bestimmbar. Auf den dennoch schwierigen Sachverhalt weisen noch weitere Autoren hin.

Die Tumorlokalisationen gehen auch lt. ZANGE 1960 infolge ihrer engen anatomischen Nachbar- und Gewebsverwandtschaft oft ineinander über: Nach seiner Studie gehen 44% der Tonsillentumoren von den umgebenden Weichteilen aus, KRÄNZL et al.1976 und WANG 1972 legen den Anteil auf 58 bzw. 41% fest.

Aus der demnach häufig schwierigen Zuordnung der Erkrankung auf die solitäre Tonsillenstruktur ziehen mehrere Autoren ihre Konsequenzen, um Einteilungsschwierigkeiten aufgrund einer zu engen anatomischen Definition bei Komplizierten Nachbarschaftsverhältnissen aus dem Weg zu räumen. SCHULZ 1965 faßt deshalb - wie viele Autoren des amerikanischen Schrifttums - Tumoren dieses Bereichs als "palatine arch"-Malignome zusammen, wobei dieser Begriff außer der Tonsille auch deren Bett, die Gaumenbögen und den weichen Gaumen umfaßt. RIDER et al.1962, MATAR et al. 1973, SHREWSBURY et al.1981 und WHICKER et al.1974 fassen Tonsillen(bett)- und Gaumenbogenkarzinome als Tonsillenregiontumoren zusammen. MARTIN et al.1941 definiert Tonsillenkrebs als Malignom der Tonsille, der Fossa tonsillaris, der Gaumenbögen oder des retromolaren Dreiecks, genauso wie WANG 1972, der allerdings nur den vorderen Gaumenbogen zum Tonsillenbereich zählt.

Da nach ANDREWS et al.1972 z.B. Gaumenbogen- und Tonsillen-Karzinome einen ähnlichen klinischen Verlauf zeigen, erscheint eine derartige Betrachtungsweise gerechtfertigt. Demgegenüber entspricht vorliegende Studie auf Grund genauer Krankenblattangaben den anatomischen Verhältnissen weitgehend.

Auch eine so geartete Betrachtungsweise hat ihre Berechtigung, denn es existieren auch andere Anschauungen. WANG 1972 teilt seine Tonsillenregionneoplasmen ein in solche der Gaumenbögen und des retromolaren Dreiecks und in solche der Fossa tonsillaris auf Grund unterschiedlicher Ausbreitungsarten, Tumornaturen und Prognosen. CHEN et al.1975 und FLETCHER et al.1966 pflichten dem bei.

Seitenverteilung des Primärtumors (Erg.vgl.S.59)

Die übersicht 12 gibt einen Literaturüberblick auf die Seitenverteilung von Tonsillenmalignomen. Danach ist die rechte Seite bei den meisten Veröffentlichungen leicht bevorzugt (HYAMS 1977). MARTIN et al.1941 deutet seine damit konformen Resultate mangels Fallzahl zwar als Zufall, doch zeigten in seiner Klinik mehrere intraorale Krebsformen einen ähnlichen Sachverhalt. Die gleiche Tendenz liegt auch in der vorliegenden Studie vor. - Allerdings bietet die Literatur bei sarkomatösen Erkrankungen keine Vergleichswerte. -

Für den vorherrschenden rechtsseitigen Befall finden sich in der Literatur keine plausiblen Gründe. Eine Erklärungsmöglichkeit böte sich vielleicht in bestimmten Rauch- und Alkoholtrinktechniken an, aufgrund deren die rechte Tonsille vermehrt diesen Noxen ausgesetzt sein könnte.

Tonsillenmalignome treten - wie in der eigenen Studie - überwiegend einseitig auf (PEREZ et al.1970; SEEBER 1964; TERZ et al.1967). Anteilmäßig neigen Sarkome mehr als Karzinome zu beidseitigem Befall (HYAMS 1977; WEY 1968). Somit lassen sich die erhobenen Werte auch in diesem Punkt anhand des Schrifttums bekräftigen. ZANGE 1960 schreibt deshalb, daß der doppelseitige Befund an eine Systemerkrankung - im Sinne eines malignen Lymphoms denken läßt, wobei aber Einseitigkeit nicht dagegen

übersicht 12

Seiten-verteilung		Pat.-zahl n	rechts		links		beid-seits	
Malignome								
DAS et al.	1973	25	14	56 %	11	44 %		
FLAMANT et al.	1967	41	18	44 %	23	56 %		
MARTIN et al.	1941	157	94	60 %	63	40 %		
SEEBER	1964	42		?		?	1	2 %
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	136	77	56,6%	53	39 %	6	4,4%
Karzinome								
DUTREIX et al.	1973	88	50	57 %	38	43 %		
RIDER et al.	1962	263		?		?	3	1 %
WARD et al.	1968	135	72	53 %	61	45 %	2	1 %
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	107	61	57 %	42	39,3%	4	3,7%
Sarkome								
BANFI et al.	1970*	90		?		?	13	14 %
SHANMUGHAM	1978	10		?		?	2	20 %
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	29	16	55,2%	11	37,9%	2	6,9%

* BANFI et al. : Sarkome des Waldeyer'schen Rachenringes

spricht. Dennoch gibt es auch Karzinome, die beidseitigen Befall zeigen. GILBERT 1974 hält ein Auftreten beidseitiger Tonsillenneoplasmen insgesamt für möglicherweise häufiger als vermutet; da die Inspektion irreführend sein kann, erscheint es vernünftig, die andere Tonsille immer zu biopsieren auch in Fällen von scheinbar einseitigem Tumor.

Der Erkrankungsmodus ist bei Beidseitigkeit in der Regel synchroner Natur (KAPLAN et al.1977; SCHÖNDORF et al.1971), kann aber auch metachroner Natur sein (DIETZ et al.1979; PEREZ et al.1970; PEREZ et al.1976 II) mit zum Teil bemerkenswert langen zeitlichen Zwischenräumen (SCHÖNDORF et al.1971). Nach GILBERT 1974 gibt es bei doppelseitiger Involvierung mehrere Entstehungsmöglichkeiten:

1. lymphogene oder hämatogene Metastasierung,

Übersicht 13

T u m o r - A u s m a ß e	Pat. n	Organgrenze nicht überschreitend abs.	%	Ausbreitung in die Umgebung abs.	%
Malignome					
LINTNER et al. 1967	46	25	54%	21	46%
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	136	26	19%	110	81%
Karzinome					
RIDER et al. 1962	263		20%		80%
TERZ et al. 1967	650	27	4,1	623	95,9%
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	18	17%	89	83%
Sarkome					
TERZ 1969 bei HYAMS 1978			10%		90%
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	29	8	28%	21	72%

2. direkte Ausbreitung über die Zunge,

3. zwei separate Primärtumoren.

ad 1 : Ein denkbarer Metastasierungsweg wäre der über die Lunge, doch müßten dann bei Beidseitigkeit Lungenmetastasen häufig sein. Dies kann jedoch nach SCHÖNDORF et al.1971 nicht bestätigt werden. Darüber hinaus existieren in der Regel keine afferenten Lymphbahnen zu den Tonsillen (NAUMANN bei DIETZ et al.1979). Eine lymphogene Metastasierung erscheint deshalb nach SCHÖNDORF et al.1971 am wenigsten wahrscheinlich, selbst wenn die Möglichkeit der Filialisierung über efferente Lymphbahnen infolge zeitweiliger Lymphstromumkehr mitunter diskutiert wird (SCHÖNDORF et al.1971).

ad 2-3: Diese Metastasierungswege sind die plausibelsten, da Tonsillenmalignome einerseits oft frühzeitig die Zunge infiltrieren und andererseits - wie in Kap.3 vermerkt - Zweittumoren in der Otolaryngologie durchaus keine Seltenheit sind.

Die Möglichkeit der Kontaktmetastasierung wird - auch bei 2

einander so eng benachbarten Organen wie den Tonsillen - heute abgelehnt. Nach HAMPERL 1956 bei SCHÖNDORF et al.1971 erscheint es als sicher, daß sich von der Oberfläche des Tumors keine voll lebensfähigen Zellen ablösen können, und daß, selbst wenn dies der Fall wäre, diese Zellelemente auf epithelbedeckten Flächen keinen Fuß fassen könnten.

Binnenlokalisation (Erg.vgl.S.60-61)

Was die Aufschlüsselung der Binnenlokalisationen angeht, bietet die Literatur zu vorliegender Studie keine Vergleichswerte.

Übereinstimmend mit mehreren Autoren ist dagegen der Trend, daß auffallend wenig Malignome bei der Erstuntersuchung auf die Tonsillen selbst beschränkt sind (siehe übersicht 13). Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung haben die Läsionen meist auf angrenzende Strukturen übergegriffen (ANDREWS et al.1972; SCHREYER et al.1969; WANG 1972).

Malignombildung bei Z. n. TE (Erg.vgl.S.60)

Die in der Studie gemachte Beobachtung eines Tonsillentumors bei Tonsillektomierten mag etwas überraschen. Doch die Annahme, eine vorausgegangene TE könnte die spätere Entwicklung eines Krebses im Mandelbett verhindern, ist nach WEY 1968 irrig. Er weist darauf hin, daß dies auch bei sorgfältiger und vollständiger Ektomie passieren kann; als Ausgangspunkt des Tumors dient dann wahrscheinlich sogenanntes Zwischengewebe im distalen Nischenwinkel.

Auch JOHNSON et al.1972 und WEY 1968 beobachten Sarkomentstehungen bei Zustand nach Tonsillektomie.
Daß in ein und derselben Mandel sogar mehrere maligne Zentren im Sinne eines multifokalen Tumors auftreten können, darüber berichtet WARD et al.1968 anhand eines Karzinoms.

Ausbreitung des Primärtumors auf Nachbarstrukturen (Erg.vgl.S.62-64)

Malignome: Häufigkeitsangaben über den Mitbefall bestimmter Nachbarstrukturen - nach HYAMS 1978 und MARTIN et al.1941 beginnt dieser ab einem Primärtumordurchmesser von 2 cm - hängen im wesentlichen ab von der durchschnittlichen Primärtumorgröße, welche sich dem Untersucher bietet. übersicht 14 verdeutlicht dies. Dennoch läßt sich folgendes sagen: Gaumenbögen, Zungen-

Übersicht 14 - Teillokalisationen M a l i g n o m e -

T-Lok.->	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %	8 %	9 %	10 %	11 %	12 %	13 %	14 %	15 %	16 %	17 %	18 %
KUP et al.1972 (n=162)		20	6		32		20		9		15		9		4			
SCANLON et al. 1967 (n=131)		--26-			27		37				21		6					
HNO-Kl. Tübingen 1984 (n=136)	81	33	24	37	38	10	30		26	7	16	7	6	3	3			

Erläuterung der Teillokalisationen:

1 = Fossa tonsillaris
2 = Gaumenbogen vorn
3 = Gaumenbogen hinten
4 = Glosso-Tonsillarfurche
5 = Zungengrund
6 = vordere linguale Epiglottisfläche
7 = Gaumensegel
8 = harter Gaumen
9 = Pharynx-Seitenwand
10 = Pharynx-Hinterwand
11 = Hypopharynx
12 = Spatium parapharyngeum
13 = Nasen-Rachenraum
14 = Mundboden
15 = Unterkiefer
16 = Oberkiefer
17 = Wangenschleimhaut
18 = Knochenaffektion allgemein

grund und weicher Gaumen sind die am häufigsten mitbetroffenen Strukturen. Darauf weisen auch DAS et al.1975, KRÄNZL et al. 1976 und SHUMRICK et al.1979 hin, wobei letzterer noch die laterale Pharynxwand - wie in der eigenen Studie - als relativ häufig miterkrankte Struktur ansieht, ebenso wie MARTIN et al. 1941.

Alveolarkamm, Wangenschleimhaut, Unterkiefer, harter Gaumen und Nasopharynx können bei weiterem Tumorwachstum mitbeteiligt sein (HYAMS 1978; SHUMRICK et al.1979; TAPLEY et al. 1959). Mißt der Geschwulstdurchmesser bereits 5-6 cm oder mehr, kann das Geschehen den Mundboden bzw. den äußeren Larynx erreichen (MARTIN et al.1941). Ausgehend von einer mehr oder weniger zentralen Lokalisation breitet sich das maligne Geschehen über viele und unterschiedliche Wege aus, von denen einige nach SCANLON et al.1967 mehr Signifikanz haben als andere.

KUP et al.1972 weist auf 2 hauptsächliche Ausbreitungsmög-

lichkeiten hin:

1. über die Gaumenbögen ein mehr indirekter, und
2. über die laterale Pharynxwand ein eher direkter Ausbreitungsweg.

ad 1: Der vordere Gaumenbogen ist eindeutig bevorzugt. Von ihm aus stehen der weiteren kontinuierlichen Ausbreitung 3 Wege offen (KUP et al.1972): der nach oben zum weichen Gaumen, der nach unten zum Zungengrund, Hypopharynx oder Mundboden, schließlich der nach lateral zur Rachenwand mit der gleichen Symptomatik, wie sie auch bei direktem Wachstum (siehe 2.) möglich ist.

ad 2: Auf dem zuletzt genannten Ausbreitungsweg kann das Malignom den M. constrictor pharyngis durchbrechen und so in das Spatium parapharyngeum gelangen (KUP et al.1972). Das maligne Geschehen trifft dann auf die großen Halsgefäße, auf die Nn. glossopharyngeus, lingualis und mandibularis. Auch die Kaumuskulatur - hauptsächlich in Form des M. pterygoideus internus - kann erreicht werden (KUP et al.1972).

Der übergriff auf die genannten Nerven kann für mehrere Symptome ursächlich sein (KUP et al.1972):
Sensibilitätsstörungen des vorderen Gaumenbogens, Zungengrunds und der Epiglottis bei Schädigung des perzeptilen Teils des N. glossopharyngeus, bei Schädigung des motorischen Anteils Schluckstörungen, Ausfälle der vorderen Zweidrittel der Zunge bei Infiltration des N. lingualis.

Aber nicht nur diese Funktionsausfälle machen ein übergreifen auf diese Nerven gefährlich, sondern auch die dann jederzeit mögliche perineurale Tumorzellverschleppung zur Schädelbasis hin (FLETCHER et al. 1967; KUP et al.1972). Auf den möglichen übergriff auf die Schädelbasis durch direktes Tumorwachstum macht SCHREYER et al.1969 aufmerksam.

Karzinome: Auch bei alleiniger Betrachtung epithelialer Neoplasmen sind die am häufigsten mitbetroffenen Nachbarstrukturen (siehe übersicht 15) die Gaumenbögen - hierbei wiederum bevorzugt der vordere -, der Zungengrund und der weiche Gaumen. In der übersicht 15 differieren abermals die Häufigkeitsangaben zwischen den einzelnen Autoren aufgrund verschiedener Tumordurchschnittsgröße. Nach TERZ et al.1967 sind Karzinome charakterisiert durch eine hohe Befallsfrequenz des umgebenden Gewebes, wobei eine Zungenmitbeteiligung sehr häufig ist (RIDER et al.1962). Multiple anatomische Areale sind bei 70% der Patienten betroffen (TERZ et al.1967).

Übersicht 15 - Teillokalisationen K a r z i n o m e -

T-Lok.->	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %	8 %	9 %	10 %	11 %	12 %	13 %	14 %	15 %	16 %	17 %	18 %
ALTH et al.1976 (n=469)								0,2							1	0,4	0,6	3
DUTREIX et al. 1973 (n= 88)	40	24	6	7			2											
FLAMANT et al. 1967 (n= 41)	41	37	2	12			2											
KUP et al. 1972 (n=105)		27	5		41		23		9		18			7		4		
MALTZ et al. 1974 (n=36)					39													
PEREZ et al. 1970 (n=134)					46		57							7			6	
PETROVICH et al. 1980 * (n=205)	100	-100-			80		94	20	60		35			3	12	9		
RIDER et al. 1962 (n=263)		--24-			37		13		5									
TERZ et al. 1967 (n=)		--58-																
WEICHERT et al. 1976 (n= 36)															11			
ZANGE 1960 (n=233)				39	39		61											
HNO-Kl. Tübingen 1984 (n=107)	83	32	27	41	42	10	30		27	7	13	8	4	3	3			

* PETROVICH et al.1980 = ausschließlich fortgeschrittene Karzinome

Erläuterung der Teillokalisationen:

1 = Fossa tonsillaris
2 = Gaumenbogen vorn
3 = Gaumenbogen hinten
4 = Glosso-Tonsillarfurche
5 = Zungengrund
6 = vordere linguale Epiglottisfläche
7 = Gaumensegel
8 = harter Gaumen
9 = Pharynx-Seitenwand
10 = Pharynx-Hinterwand
11 = Hypopharynx
12 = Spatium parapharyngeum
13 = Nasen-Rachenraum
14 = Mundboden
15 = Unterkiefer
16 = Oberkiefer
17 = Wangenschleimhaut
18 = Knochenaffektion allgemein

SHUMRICK 1975 empfiehlt zur Festlegung der Tumorgrenzen eine prätherapeutische Pharyngo- und Laryngoskopie. Lt. CHEN et al.1975 wird der Ursprungsort des Tumors besser bestimmbar aufgrund der erzielten Tumorregression während einer Bestrahlung, da der Ursprungsort zuletzt einschmilzt.

Auch die Totalausdehnung wird während einer Radiatio besser sichtbar (FLETCHER et al.1966), da sich Areale mit diffusem, oberflächlichem Befall mit Exsudat belegen und so mitunter erst auffällig werden. Gaumenbögen, weicher Gaumen, Glosso-Tonsillarfurche und Zungengrund sind nach FLETCHER et al.1967 deshalb häufig mitbeteiligt, weil sie den Weg des geringsten Widerstandes bieten.

Sarkome: Nach KUHN et al.1980 scheint der Originalursprungsort unfraglich, wenn die Krankheit auf Strukturen des Waldeyerrings begrenzt ist, ohne nodal zu involvieren. Werden jedoch zervikale Lymphknoten gefunden, kann die Sarkombildung im Waldeyerring primär und ebenso gut sekundär sein.

Eine primäre lymphoretikulosarkomatöse Neoplasie ist lt. ENNUYER et al.1972 zuerst lokal, dann wegen übergreifens auf Nachbarganglien lokoregional. Ebenfalls gibt es Erkrankungen mit multiplen Lokalisationen im Waldeyerring, z.B. neben der Gaumenmandel Befall der Zungentonsille (ENNNUYER et al.1972), doch erfolgt die Ausbreitung vom Primärherd per continuitatem (MÜNDNICH 1960). Nach HOPPE et al.1978 verhalten sich Lymphome des Waldeyerrings ähnlich denen von Lymphknoten und unterscheiden sich von Lymphomen extralymphatischen Ursprungs.

Sind die Tumorgrenzen schon beim Tonsillenkarzinom nicht leicht zu erkennen, lassen sie sich beim Mandelsarkom oft noch weniger klar präzisieren (ENNUYER et al.1972); denn im Gegensatz zur Ulzeration und hölzernen Infiltration des Karzinoms herrscht beim Sarkom zumeist die weiche Konsistenz vor und nicht die Ulzeration, Sarkome wachsen also eher submukös infiltrierend als Karzinome; daraus ergibt sich u.a.auch die große Verwechslungsgefahr mit der benignen Hyperplasie.

übersicht 16 gibt eine etwas andere Häufigkeitsverteilung mitbetroffener Strukturen als bei Karzinomen wieder. Diese Abweichung ließe sich anhand der schwer festlegbaren Sarkomgrenzen erklären, darüberhinaus anhand einer von Karzinomen diffe-

Übersicht 16 - TeilLokalisationen S a r K o m e -

T-Lok.->	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 %	7 %	8 %	9 %	10 %	11 %	12 %	13 %	14 %	15 %	16 %	17 %	18 %
KUP et al.1972 (n= 57)		7	9		16		16		11		9		12		4			
SCANLON et al. 1967 (n= 27)	48				11		19				11		4					
HNO-Kl. Tübingen 1984 (n= 29)	72	38	14	21	21	10	31		21	10	24	3	14	3	3			

Erläuterung der Teillokalisationen:

1 = Fossa tonsillaris
2 = Gaumenbogen vorn
3 = Gaumenbogen hinten
4 = Glosso-Tonsillarfurche
5 = Zungengrund
6 = vordere linguale Epiglottisfläche
7 = Gaumensegel
8 = harter Gaumen
9 = Pharynx-Seitenwand
10 = Pharynx-Hinterwand
11 = Hypopharynx
12 = Spatium parapharyngeum
13 = Nasen-Rachenraum
14 = Mundboden
15 = Unterkiefer
16 = Oberkiefer
17 = Wangenschleimhaut
18 = Knochenaffektion allgemein

rierender Sarkomdurchschnittsgröße. SCANLON et al.1967 kann jedenfalls keinen unterschiedlichen Ausbreitungscharakter zwischen Karzinomen und Sarkomen ausmachen. Nach wie vor zählen Gaumenbögen, Zungengrund und weicher Gaumen zu den am häufigsten beteiligten Organen. Auch die Pharynxseitenwand wird des öfteren vom Geschehen erfaßt, doch wegen der selten in die Tiefe gehenden Invasion ist die darunterliegende Muskulatur selten betroffen (WANG 1969); deshalb bleiben auch Hirnnerven und Schädelbasis selbst bei extensivem Tumorwachstum unbeteiligt. Das relativ frequente Mitbeteiligtsein von Hypopharynx und Nasenrachenraum mag dann auch auf die Natur der Sarkome zurückzuführen sein, sich mehr superfiziell auszubreiten.

T-Status / Seitenverteilung Karzinome (Erg.vgl.S.64)

Die beidseitig ähnliche T-Status-Verteilung ließe sich u.a. aufgrund der auf beiden Seiten identischen Anatomie erklären. In der Literatur bieten sich Vergleichswerte nicht.

N-Status / Seite des Primärtumors (Karzinome)-Erg.vgl.S.64-65
Hier gilt sinngemäß das bereits bei der T-Status-Seitenverteilung Gesagte.

Stadium Karzinome / Seite des Primärtumors (Erg.vgl.S.65-66)
Ein evtl.Grund für die Gleichverteilung könnten wiederum nahezu identische anatomische Verhältnisse auf beiden Seiten sein. Die Literatur geht darauf nicht ein.

Stadium Sarkome (Ann Arbor) / Seite des Primärtumors (Erg.vgl.S.65-66)
Sinngemäß gilt das zum vorhergehenden Punkt Ausgeführte.

Mitbetroffene Strukturen des Gesamtorganismus bei malignen Lymphomen (Erg.vgl.S.66-67)
Bei der Krankheitsausdehnung von malignen Lymphomen kann die Interpretation der zuerst erkrankten Struktur schwierig sein, weil das Geschehen entweder erst lokal, dann lokoregional auf benachbarte Lymphknoten begrenzt sein oder sofort zahlreiche Gebiete erfassen kann (ENNUYER et al.1972). Darauf wurde schon wiederholt hingewiesen.

Entsprechend der Übersicht 17 sind die regionären Halslymphknoten bei einer malignen Lymphomerkrankung der Tonsille meist beteiligt. Laut einem Literaturüberblick von HYAMS 1977 liegt der Anteil zwischen 65% (TERZ et al.1969) und 100% (MARTIN et al.1941). Nach WONG et al.1975 sind HalslymphKnoten bei malignen Lymphomen etwa gleich oft betroffen wie bei Karzinomen. Lediglich 22,5% aller Lymphoretikulosarkome des Waldeyer-Rings sind auf den Rachenring begrenzt (BANFI et al. 1970).

BANFI et al.1970 bringt anhand seiner Beobachtung der gleichzeitigen Erkrankung von Tonsille und Magen die Möglichkeit eines polyzentrischen Erkrankungsrsprungs zur Diskussion. Dementsprechend erklärt ENNUYER et al.1972 die zervikale Lymphknotenerkrankung als erste Phase im Prozeßablauf der Dissemination von Lymphoretikulosarkomen der oberen aero-digestiven Wege, welche in einem sehr variablen Zeitraum der Erstmanifestation folgt.

Maligne Lymphome des Kopf-Hals-Gebiets dehnen sich auf andere Regionen nicht besonders häufig aus, was auch die Übersicht 17 bestätigt. HOPPE et al.1978 plädiert z.B. für eine niedrige Inzidenz von mediastinaler Mitbeteiligung, BANFI et

Übersicht 17 Mitbeteiligte S t r u k t u r e n
- S a r k o m e -

Mitbeteiligte Strukturen------->		Lymphknoten							Andere Strukturen						
	n =	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ALTH et al. 1976	38	3 8%			4 10%							3			
BANFI et al. 1971*	225	62,5%				15,2%			6 3%		5 2%		3	1	8
BERTELLI et al 1970	43	82%													
DUBOIS et al. 1974		64%													
FULLER et al. 1962*	278	72%													
HOPPE et al. 1978	59												3 5%		
LINTNER et al. 1967	21						17	4							
SHANMUGHAM	10	60%													
HNO-Kl. Tübingen 1984	29	66%	10%	14%	3%				7%		10%				

* BANFI et al.1970) = lymphoretikulare Sarkome
* FULLER et al.1962) des Waldeyer'schen Rachenrings

Erläuterung der mitbeteiligten Strukturen:

Lymphknoten	Andere Strukturen
1 = zervikal	8 = Leber
2 = axillär	9 = Milz
3 = mediastinal	10 = Knochenmark
4 = iliakal	11 = generalisiert
5 = halsfern allgemein	12 = Magen/Darmtrakt
6 = Lymphknoten allgemein	13 = Lunge
7 = keine	14 = Schädelbasis

al.1970 macht diese Ansicht auch für die Axilla geltend.

HOPPE et al.1978 erklärt die Milz und ihre Hiluslymphknoten noch als die am häufigsten subdiaphragmal mitbetroffenen Strukturen.

Halslymphknotenlokalisation Karzinome und Sarkome

(Erg.vgl.S.68-69)

Literaturübersicht 18 zeigt die relative Verteilung der Lokalisationen von Halslymphknotenabsiedlungen. Keiner der Autoren untersucht dies in Abhängigkeit von rechts- bzw. linksseitigem Tonsillenbefall; demnach findet sich auch kein Hinweis

übersicht 18 - HLK - Metastasen -

HALSLYMPHKNOTEN-METASTASEN		n =	Halsdrittel									insgesamt		
			oberes			mittleres			unteres					
			1 %	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %	1 %	2 %	3 %
Malignome														
BOHNDORF	1972	106										69	6	24
FLAMANT et al.	1967	41										63	5	7
KUP et al.	1972	46										59		15
SCANLON et al.	1967	131	42			10			4			42	--8---	
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	136	41	1	6	8	1	1	8	-	1	64	4	12
Karzinome														
ALTH et al.	1976	469	--39,2--			---59,6--			---5,5--					
CHEN et al.	1975.	123											2	9
LINDBERG	1972*	140	86	12		18	2		10	1				
MILLION et al.	1963	83	81	10		19	6		18	6		63		11
PETROVICH	1980	205	95	24		60	17		16	7		67	24	24
RIDER	1962	263										48		4
TERZ et al.	1967	650										61	1	8
Sarkome														
DUBOIS et al.	1974	25	--44----			---20----								
SHANMUGHAM et al.	1978	10										50		10

Erläuterung:
* LINDBERG 1972 = OropharynxKarzinome

1 = ipsilateral
2 = kontralateral
3 = bilateral

auf eventuelle seitenbezogene Unterschiede.

Generell wird die ipsilaterale Halsseite ungleich häufiger befallen als die kontralaterale. Auch FLETCHER et al.1967 und BARKER et al.1977 vertreten diese Ansicht. Den Löwenanteil an Absiedlungen zeigt das obere Halsdrittel (s. übersicht), gefolgt - in der Häufigkeit abnehmend - von mittlerem und unterem (BERTELLI et.al.1970; PEREZ et al.1970), seien sie ipsi- oder kontralateral.

Im oberen Drittel dominiert eindeutig die superiore Lymphknotengruppe der Jugulariskette, davon besonders der subdi-

gastrische (= jugulodigastrische) als Hauptlymphknoten - sprich Kieferwinkellymphknoten (Küttner-Most) - sowohl auf der ipsi- als auch kontralateralen Seite (BERTELLI et al.1970; FLETCHER et al.1966;; FLETCHER et al.1967; HYAMS 1977; BARKER et al. 1977; JOHNSTON et al.1977; LINDBERG 1972; MICHEAU et al.1974; MILLION et al.1963; PEREZ et al.1970; PETROVICH et al.1980; QUENELLE et al.1979; TAPLEY et al.1959; TERZ et al.1967; WEY 1968; nach MARTIN et al.1941 in 95% aller positiven Lymphknotenfälle). Der subdigastrische Lymphknoten kommuniziert direkt anhand kurzer, relativ großlumiger Lymphdrainagen - nach MÜNDNICH 1960 und nach ROUVIERE bei WEY 1968 4-6 an der Zahl - mit der Tonsille. Dies mag wohl der Grund dafür sein, daß dieser Lymphknoten bei einer Metastasierung als erster betroffen wird (LINDBERG 1972; MICHEAU et al.1974) und deshalb vom Kliniker Tonsillenlymphknoten genannt wird (KUP et al.1972; MARTIN et al.1941). Nach FLETCHER et al.1967 ist der subdigastrische Lymphknoten auch bei Tumoren tonsillenbenachbarter Strukturen am häufigsten betroffen, namentlich der Fossa tonsillaris, des weichen Gaumens, retromolaren Dreiecks, Zungengrundes und der Gaumenbögen. Ein solcher gut tastbarer Lymphknoten kann zwar auf Mandeltumor hinweisen, ist dafür aber folglich nicht pathognomonisch. LINDBERG 1972 sieht sogar sämtliche Oropharynx-Läsionen sich am häufigsten in den subdigastrischen Lymphknoten ausbreiten. Von da aus fließt die Lymphe über die mittleren und unteren Lymphknoten der jugularen Kette zur Clavikula (MARTIN et al.1941). Hat das Malignom den Zungengrund, weichen Gaumen, die seitliche oder hintere Pharynxwand erreicht, so wird ein weiterer Metastasierungsweg über die parapharyngealen Lymphknoten denkbar, die einer Palpation nicht zugänglich sind (FLETCHER et al.1966; FLETCHER et al.1967; KUP et al.1972). Aber auch hier erfolgt die weitere Ausbreitung entlang der großen Heerstraße der tiefen Jugularislymphknoten (KUP et al.1972), also auf dem gleichen Weg wie nach dem übergriff auf den subdigastrischen Lymphknoten (TAPLEY et al.1959).

Studien, die sich nicht nach der in übersicht 18 getroffenen Einteilung in Halsdrittel richten, teilen die Halsknoten aus praktisch-klinischen Gesichtspunkten in 5 für den Tonsillenlymphabfluß relevante Hauptketten ein (HYAMS 1977; MÜNDNICH

1960): 1. die submentale, 2. die submanilläre, 3. die jugulare entlang der Gefäßscheide, 4. diejenige entlang des N.accessorius und 5. die supraklavikuläre, querverlaufende Lymphknotenkette.

Prinzipiell sind vom subdigastrischen Lymphknoten alle Verbindungen zu den verschiedenen Halslymphknotenketten möglich (MÜNDNICH 1960), doch es wird die Kette der Jugularislymphknoten und die entlang des N.accessorius bevorzugt, jeweils in Richtung auf supraklavikuläre Lymphknotenbereiche (MARTIN et al.1941), nur manchmal beteiligen sich submaxillare (MARTIN et al.1941; LINDBERG 1972) und submentale Lymphknoten (FLETCHER et al.1966; FLETCHER et al.1967; KUP et al.1972; LINDBERG 1972). Nach SHUMRICK et al.1979 hängt die sekundäre Involvierung von Halslymphknoten ab von der Läsionslokalisation innerhalb der Tonsillenregion: vordere metastasieren zu gleichen Anteilen in submaxilläre, submentale, mittlere Jugularislymphknoten und in die oberen hinteren Zervikalknoten der Accessoriuskette; hintere Läsionen involvieren dagegen öfters die mittleren Jugulariskknoten als die submaxillären.

Wie aus übersicht 18 hervorgeht, ist die ausschließlich kontralaterale Adenopathie selten und die bilaterale häufiger (BERTELLI et al.1970; BOHNDORF 1972).

Somit stimmen im großen und ganzen die Ergebnisse mit den eigenen überein (s.übersicht 18).

Besonders erwähnenswert ist nach SCHREYER et al.1969 die Kreuzungsstelle der Jugularis- mit der Accessoriuskette; hier liegen die sogenannten Lymphknoten der Kreuzung, welche das Zentrum zervikaler Lymphzirkulation bildet.

Nach GOFFINET et al.1975 ist es unklar, ob die Lymphknotenerkrankung schrittweise von kranial nach kaudal fortschreitet, oder ob Sprünge bei der zervikalen Involvierung möglich sind. Der Autor plädiert jedoch für die Ersterkrankung der nächstgelegensten Lymphwege.

MARTIN et al.1941 macht darauf aufmerksam, daß gelegentlich vor einem Befall des subdigastrischen Knotens submaxilläre oder mittlere und untere Jugularislymphknoten palpabel werden. Solche Variationen sind wahrscheinlich Anomalien im zervikalen Lymphsystem zuzuschreiben in Form einer Umleitung der Lymphe an

den oberen tiefen Jugularknoten vorbei durch Bypässe (MARTIN et al.1941).

Kontra- und bilaterale Metastasen werden durch Primärläsionen hervorgerufen, welche nahe der Mittellinie lokalisiert sind oder diese erreichen (FLETCHER et al.1966; SÜßE et al.1980), so z.B. bei Tumorausbreitung am Gaumen (KUP et al.1972; QUENELLE et al.1979; MILLION et al.1963), auf die Zunge (MILLION et al.1963; QUENELLE et al.1979), oder auf die hintere Rachenwand (FLETCHER et al.1967).

Bei ausschließlicher kontralateraler Halsknotenmetastasierung enthalten lt. DUFFY 1938 die Lymphknoten auf der Primärtumorseite ziemlich sicher ein Malignom, jedoch in keinem palpablen Zustand; nach ihm ist es denkbar, daß die kontralaterale Metastase auf fruchtbareren Boden gestoßen ist als die ipsilaterale.

Nach BOHNDORF 1972 macht sich bei Mesopharynxtumoren zwischen Karzinomen und Sarkomen ein Unterschied bemerkbar: bilateralen Befall registriert er bei Sarkomen häufiger als bei Karzinomen. Dies deutet sich in Tab.37 (s.Kap.2.4) mangels Fallzahl nur ansatzweise an.

Nun mag man sich fragen, wozu eine Differenzierung der Halsknotenlokalisation überhaupt dienen soll. Sie ist jedoch wichtig, da sie prognostische Rückschlüsse erlaubt.

Je distaler die Lymphknotenabsiedlung desto schlechter die Heilungsaussichten (bei ENNUYER et al.1972 signifikant; WANG 1969). Nach KUP et al.1972 sind Lymphknotenmetastasen kaudal des Winkels zwischen m. omohyoideus und sternocleidomastoideus das Zeichen eines bereis fortgeschrittenen Tumorstadiums, und deshalb sollten alle Tumoren mit Absiedlungen in diesem Bereich jeweils in das nächsthöhere Stadium eingereiht werden (MÜNDNICH 1960). In diesem Sinne haben nach SCHREYER et al.1969 Metastasen der supraklavikularen Lymphknoten meist Fernmetastasen zur Folge. Lt. SCANLON et.al.1967 beeinflußt die Höhe der Lymphknotenmetastasen die Prognose nicht, vorausgesetzt die Absiedlung bleibt unilateral; bei Patienten mit kontralateraler oder bilateraler Adenopathie sinkt dagegen die Heilungsaussicht. Auch ENNUYER et al.1973 (signifikant), PEREZ et al.1970 und TERZ et al.1967 sehen die Prognose gleichsinnig abhängig von der Seite

der Adenopathie. Im eigenen Krankengut wurden in dieser Hinsicht keine prognostischen Erhebungen gemacht.

Positive Halslymphknotenbefunde abhängig von der Seite des Primärtumors - Karzinome (Erg.vgl.S.64-65,70)

In der Literatur werden positive Halslymphknoten abhängig von rechts- und linksseitigem Primärtumor nicht untersucht. Demnach sind keine Vergleichswerte verfügbar. In der vorliegenden Studie finden sich keine schlüssigen Unterschiede.

Rezidive / Seite des Primärtumors (Karzinome)(Erg.vgl.S.70-71)

Dieses Beziehungsverhältnis findet in der Literatur ebenfalls keine Berücksichtigung; in den eigenen Ergebnissen machen sich keine ausgesprochenen Unterschiede hinsichtlich Primärtumorseite bemerkbar.

Rezidive / Seite des Primärtumors - Sarkome (Erg.vgl.S.70-71)

Auch hier bieten andere Autoren keine Vergleichswerte; mangels Fallzahl macht vorliegende Studie keine schlüssige Aussage.

Histopathologische Diagnose / Seite des Primärtumors - Karzinome und Sarkome - (Erg.vgl.S.71-72,73)

Die Literatur untersucht die einzelnen histologischen Differenzierungsgrade in Abhängigkeit von der Seite des Primärtumors nicht. In der Studie beobachtete Unterschiede können daher nicht mit Literaturangaben in Beziehung gesetzt werden. Lediglich die stärkere Neigung der Sarkome zu beidseitigem Befall als die der Karzinome klingt bei einigen Autoren an: HYAMS 1977; MÜNDNICH 1960; WEY 1968; ZANGE 1960 (dieser Trend wurde in der Diskussion dieses Kapitels schon einmal erwähnt). Berücksichtigt man die numerische Stärke beider großer Histologieklassen, stimmen die eigenen Ergebnisse dem andeutungsweise zu.

Geschlecht / Seite des Primärtumors - Malignome (E.vgl.S.72)

Ein Pendant bietet das Schrifttum auch in diesem Punkt nicht. Der in der Studie beobachtete größere Trend des weiblichen Geschlechts zum Sarkom, welches wiederum verstärkt zu beidseitigem Befall neigt, könnte den Ausgleich der Geschlechter bei doppelseitiger Erkrankung bewirkt haben (s.Tab.23).

Binnenlokalisation/Histopathologische Diagnose- E.vgl.S.72-73
SCHULZ 1965 findet unter den Tumoren, die bei der Diagnose noch auf die Tonsille beschränkt waren, Vertreter fast aller histologischer Gattungen. Auch nach FLETCHER et al.1967 gibt es wenig Korrelation zwischen Histologie und Größe der Primärläsion. Die eigenen Beobachtungen widersprechen diesen Aussagen nicht.

Prognose / Seite des Primärtumors - Karzinome und Sarkome (Erg.vgl.S.74-75)
Das Schrifttum liefert zu diesem Punkt erneut spärliche Ergebnisse. Lediglich ENNUYER et al. untersucht 1972 und 1973 die Prognosen von uni- und bilateralem Sarkombefall. Dabei machen sich keine Unterschiede bemerkbar. In vorliegender Studie lassen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede finden, auch nicht zwischen rechts- und linksseitigem Befall, was bei einer ausreichend großen Fallzahl und beidseits identischen anatomischen Verhältnissen nicht überrascht.

Prognose / Tumorlokalisation (Malignome) (Erg.vgl.S.75)
Generell hängt die Prognose von der Ausdehnung der Erkrankung ab; rein auf die Tonsille beschränkte Malignome besitzen eine bessere Heilungschance als die in die Umgebung infiltrierenden (KUP et al.1972; OEKEN et al.1960). Besonders eine Zungeninfiltration verschlechtert die Heilungsaussichten lt. MÜNDNICH 1960 (s. übersicht 19). Das bestätigt die Feststellung der eigenen Studie. Nach MÜNDNICH 1960 bewirkt schon eine Infiltration des sulcus amygdaloglossus eine geringere Heilungsaussicht.

Auch nach Wey 1980 ist die Prognose von Malignomen am übergang unterer Tonsillenpol/Zunge wesentlich schlechter als diejenige von solchen mit übergriff lediglich auf die Gaumenbögen. Hierfür lassen sich Gründe anführen:

1. Die äußerst gute Durchblutung der Zunge begünstigt eine weitere Dissemination;
2. linguales Malignomgewebe läßt sich radiologisch schwer beherrschen (WEY 1968);
3. die topographisch-anatomisch enge Beziehung des Lymphknoten im Bereich der Glandula submandibularis (MÜNDNICH 1960).

Es scheinen in der lokalen Ausbreitung aber noch weitere prognostische Kriterien verankert, worauf jedoch die vorliegende

übersicht 19 - Prognose / Tumorausdehnung
- übereinstimmend -

Überlebensrate nach 2/3/5 Jahren, oZ = ohne Zeitangabe		Zungenbeteiligung								
		ja				nein				Signifikanz
	n	2	3	5	oZ	2	3	5	oZ	
Malignome										
MÜNDNICH 1960*	120				17%				35%	
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	136			34%				63%		ja
Karzinome										
MALTZ et al. 1974	36	36%				68%				
RIDER 1962	263			19%				31%		
ROUSSEL et al.1967*	61				32%				73%	
WANG 1972	262		25%				55%			
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107		37%	31%			63%	52%		nein
Rezidive nach 2/3/5 Jahren Karzinome										
CHEN et al. 1975	123		87%				69%			nein

* MÜNDNICH 1960 spricht von "Heilungsaussichten"
* ROUSSEL et al.1967 spricht ohne Zeitangabe von "überlebensprognose"

Studie nicht eingeht. Zunächst ist eine ganz rapide Verschlechterung der Prognose zu verzeichnen, wenn die Mittellinie überschritten wird (KUP et al.1972). Ebenso scheint die Ausdehnung nach dorsal auf hinteren Gaumenbogen und laterale Pharynxwand schwerwiegendere prognostische Folgen zu haben als diejenige nach ventral auf den vorderen Gaumenbogen (KUP et al.1972; MÜNDNICH 1960). Auch eine Infiltration des retromolaren Dreiecks korreliert MÜNDNICH 1960 mit geringeren Heilungsaussichten aufgrund des benachbarten Unterkieferperiosts, der Nachbarschaft der Fascie des m. pterygoideus internus und damit über den Parapharyngealraum zur Fossa pterygopalatina.

Prognose / Tumorlokalisation (Karzinome) (Erg.vgl.S.75)

Nach wie vor stellt die Krankheitsausdehnung einen bedeuten-

den prognostischen Faktor dar (WANG 1972). Eine Zungenmitbeteiligung hat negative Auswirkungen (s.übersicht 19). Diese Erkenntnis ist schon ziemlich klassisch (PIQUET et al.1977), und ihr stimmen zahlreiche Veröffentlichungen zu (FLETCHER et al. 1967; HUET et al.1957; MALTZ et al.1974; MANTRAVADI et al.1978; RIDER 1962; SEDA et al.1969; WANG 1972; WARD et al.1968). WANG 1972 kommt bei jedem einzelnen T-Stadium zu diesem Schluß. Deshalb sollte nach SHUMRICK 1975 immer untersucht werden, ob der seitliche Zungenrand mitbeteiligt ist.

Als Grund wird auch hier u.a. die erhöhte Bestrahlungsresistenz von Zungentumorgewebe angegeben (FLETCHER et al.1967). Daher findet sich eine erhöhte Lokalrezidivrate (PEREZ et al. 1976; RIDER 1962; SEDA et al.1969), die CHEN et al.1975 dennoch nicht für signifikant erklärt (s.übersicht 19).

KAPLAN et al.1977 quantifiziert den prognostischen Einfluß von Zungengrundmitbefall: erst ab einer Zungeninvasion von über 1 cm beginnt die Prognose, sich zu verschlechtern.

Demgegenüber vertreten einige wenige Autoren die Ansicht, daß eine linguale Beteiligung primär wenig prognostische Auswirkungen hat (SHREWSBURY et al.1981; TAPLEY et al.1959).

Die eigenen Ergebnisse können prognostische Folgen von Zungenmitbeteiligung zwar nicht als signifikant ausweisen (übersicht 19), jedoch wird das für eine Signifikanz geforderte Quantil nur knapp verfehlt.

Weiterhin stellt die Ausbreitung nach hinten auf hinteren Gaumenbogen und laterale Pharynxwand ebenfalls einen prognostisch ungünstigen Faktor dar (PIQUET et al.1977; TERZ et al. 1967), verglichen mit dem übergriff auf den vorderen Gaumenbogen, der zu einer oberflächlichen Ausbreitung neigt (SHUMRICK et al.1979). Die denkbar schlechteste Prognose besitzt nach TERZ et al.1967 die Ausbreitung über die Mittellinie.

Prognose / Tumorlokalisation (Sarkome) (Erg.vgl.S.75)
Die Literatur liefert hierfür kein Zahlenmaterial. ENNUYER et al.1972 untersucht maligne Lymphome der oberen aero-digestiven Wege und kann keine sigifikanten Unterschiede zwischen den Heilungsraten von Gaumenmandel und Zungengrund erkennen, jedoch geht er nicht auf etwaige prognostische Auswirkungen ein, was den übergriff von Tonsillensarkomen auf die Zunge betrifft.

Das Schrifttum weist lediglich auf den schlechteren Heilungserfolg bei extranodaler Lokalisation gegenüber nodaler hin (LIPTON et al.1971), aber da nicht nur die Tonsillen, sondern auch der gesamte Waldeyer'sche Rachenring - und damit auch der Zungengrund - weder zum nodalen noch extranodalen System gerechnet werden dürfen, wird die Fragestellung nicht berührt.

Erscheinungsbild des Tumors / Prognose

Vorliegende Studie geht mangels Schilderung in den Krankenakten auf diese Beziehung zwar nicht ein, doch der Vollständigkeit halber seien einige Aussagen der Literatur angesprochen.

Ein Tonsillenmalignom kann anhand unterschiedlicher Erscheinungsbilder um sich greifen: exophytisches Wachstum (= Vegetation, Wucherung), Infiltration, Ulzeration. Diese Formen können isoliert oder miteinander kombiniert auftreten (FLAMANT et al. 1967). Der ulzerierte und gleichzeitig auch oft infizierte Tumor zeigt mit seiner verstärkten Hyperämie der umgebenden Strukturen eine schlechte Prognose; exophytisch wachsende Malignome sind prognostisch günstiger (WEY 1968). TERZ et al. 1967 bescheinigt den infiltrativen Tumorformen ebenfalls keine gute Prognose.

Dagegen meint SCANLON et al.1967, daß das Erscheinungsbild wenig bzw. keine prognostischen Auswirkungen hat.

ZANGE 1960 teilt dagegen Tonsillenmalignome in 3 sich prognostisch unterscheidende lokale Typen ein: das an der Tonsillenoberfläche sich entwickelnde Malignom, das in der Tiefe entstandene Kryptenmalignom und den Tonsillen-Zungengrundwinkeltumor. Wegen seiner günstigeren Voraussetzungen für eine Früherkennung hat ersteres Malignom gegenüber den beiden anderen die besseren Heilungschancen (ZANGE 1960).

2.3 TNM-Kategorie und Stadienverteilung für Karzinome, Stadiengruppierung für maligne Lymphome und stadiumsabhängige prognostische Resultate beider Malignomklassen

2.3.1 Ergebnisse

Nach dem von der UICC empfohlenen TNM-System zur Klassifikation maligner Tumoren der Mundhöhle (vgl.Anl.5), die bei malignen Lymphomen übereinkunftsgemäß (Ann Arbor) nicht anwendbar ist, ergaben sich für die 107 erhobenen Tonsillenkarzinomfälle folgende Häufigkeiten in der T- und N-Kategorie:

	N_0	N_1	N_2	N_3	N_x	alle N
T_1	12	8	-	4	1	25
T_2	17	10	3	12	1	43
T_3	10	10	4	12	-	36
T_4	-	-	1	-	1	2
T_x	-	-	-	-	1	1
alle T	39	28	8	28	4	107

Tab.26 : Häufigkeiten aller T-N-Kombinationen entsprechend der von UICC empfohlenen prätherapeutischen klinischen Klassifikation - K a r z i n o m e -

Lt. Tab.26 bilden innerhalb der T-Kategorie die T_2- und die T_3-Karzinome mit 43 (=40%) und 36 (=34%) die größten Gruppen; nahezu 3/4 aller Tonsillenkarzinome sind in diesen beiden Stadien vertreten. Nur bei etwa jedem 4.Patienten mit einem Tonsillenkarzinom konnte das Primärtumor-Frühstadium eines T_1-Tumors diagnostiziert werden, das in seiner größten Ausdehnung weniger als 2 cm mißt. Der T_4-Status, also definitionsgemäß eine Tumorausdehnung auf Knochen, Muskel, Haut oder Hals, stellte mit nur 2 Fällen die kleinste Gruppe dar. Die Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Primärtumors bzw. der regionären Lymphknoten lagen in 1 bzw. 4 Fällen nicht vor. Eine Beteiligung regionärer Lymphknoten wurde bei 60% der in Tab.26 aufgeführten Krankheitsfälle nachgewiesen; gemittelt heißt das, daß prätherapeutisch von 3 Patienten 2 eine regionäre Lymphknotenbeteiligung hatten.

In diesem Punkt ergab sich eine deutliche Abhängigkeit des Halsknotenbefundes von der Größe des Primärtumors: Bei 48% der T_1-, 58% der T_2- und 72% der T_3-Karzinome wurde prätherapeutisch ein positiver Halslymphknotenbefund diagnostiziert; die T_4-Tumoren müssen wegen zu geringer Fallzahl (1 Halslymphknotenbefund bei n=2 = 50%) außerhalb dieser Betrachtung bleiben. - In 3 Fällen konnten bei Diagnosestellung Fernmetastasen nachgewiesen werden.

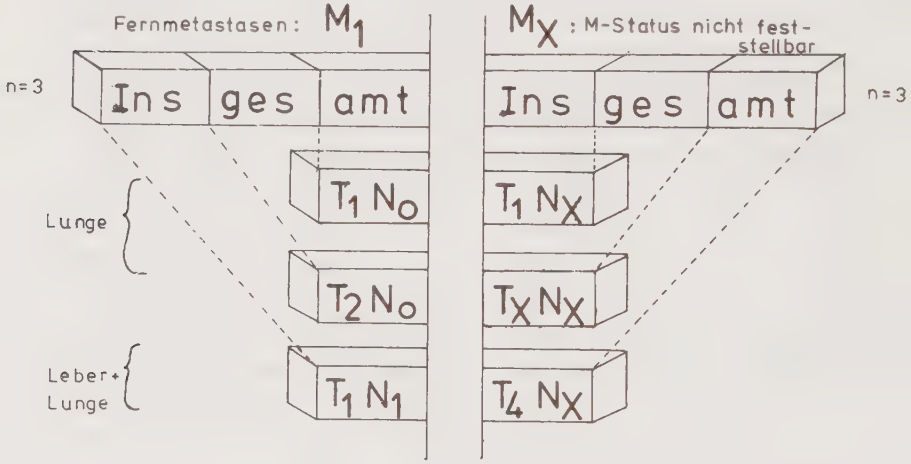


Abb.12 : Häufigkeiten der T-N-Kombinationen bei M_1-und M_x-Status (M_x = Minimalerfordernisse zur Bestimmung von Fernmetastasen fehlen) - K a r z i n o m e -

In Abb.12 sind diejenigen Tumorfälle, bei denen entsprechend dem Status M_1 Fernmetastasen vorhanden waren bzw. bei den entsprechend dem Status M_x die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen nicht vorlagen, aus Tab.26 gesondert dargestellt. Dabei fällt auf, daß in allen 3 Fällen mit nachgewiesenen Fernmetastasen der T- und N-Status bemerkenswert niedrig war (T_1N_0, T_2N_0, T_1N_1), wobei die histopathologische Diagnose ausschließlich auf ein entdifferenziertes Plattenepithelkarzinom lautete. 2 dieser 3 Tumoren hatten in die Lunge, 1 in Lunge u n d Leber fernmetastasiert. - Ergänzend muß erwähnt werden, daß in Abb.12 bei 2 Patienten das diagnostizierte Tonsillenkarzinom einen 2.Pri-

märtumor darstellte, da der eine mit Status $T_2N_oM_1$ schon zuvor an einem Magenkarzinom, der andere mit Status $T_xN_xM_x$ an einem Bronchialkarzinom erkrankt war.

Die TNM-Kategorien werden in den UICC-Empfehlungen(vgl.Anl.6) zu den Stadien I-IV zusammengefaßt. 1 Patient mit entdifferenziertem Plattenepithelkarzinom war nach TNM-System vollständig eingeteilt worden, erhielt aber in den Krankenakten kein Erkrankungsstadium zugeschrieben; es handelte sich hier um eine Zweit-Tumorerkrankung, da der Patient zuvor schon an einem Magenkarzinom litt; dieser Patient blieb unbehandelt. Bei 1 weiteren Patienten, der ein vollständig durchgeführtes Staging aufzeigte, war kurze Zeit darauf ein Bronchial-Karzinom als Zweittumorerkrankung diagnostiziert worden.

Die Häufigkeit der Stadien I-IV zeigt folgende Darstellung:

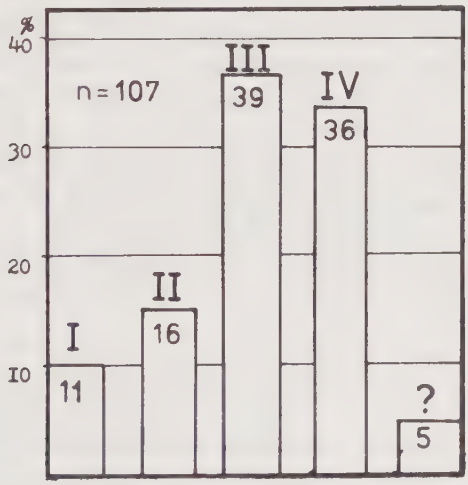


Abb.13 : Stadiengruppierung der im Beobachtungszeitraum behandelten Tonsillenkarzinome (das Fragezeichen steht für nicht in Stadien einteilbare Tumoren).

Demnach mußte jeder 3. TNM-Tumor (36%) dem fortgeschrittenen Stadium III als der stärksten Gruppe zugeordnet werden. Das gleiche gilt für das Stadium IV (34%) als der zweitstärksten Gruppe. Dem stehen bei Stadium I 10% und bei Stadium II 15% gegenüber. 5 Patienten blieben ohne Stadiums-

angabe, darunter der oben erwähnte Patient, für den die Tonsillentumorerkrankung eine Zweittumorerkrankung darstellte.

Die Stadieneinteilung war bei 19 von 29 Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen nach der Übereinkunft von Ann-Arbor (siehe Anlage 7) erfolgt. 3 Patienten, die nach der Klassifizierung von Rye eingeteilt waren, konnten anhand der Krankenblattangaben in die Ann-Arbor-Einteilung überführt werden. Das Stadium von 4 Patienten konnte auf Grund eines durchgeführten clinical Stagings nachträglich bestimmt werden. 3 Patienten blieben ohne Stadiumsangabe.
Zu dem erwähnten clinical Staging gehörten neben Anamnese und Untersuchung die Probeexzision (bzw.Tonsillektomie), Knochenmarksbiopsie, teilweise Lymphknotenbiopsie, Laboruntersuchungen, Röntgenuntersuchungen (teilweise Lymphographie), Computertomographie, szintigraphische Untersuchungen, Ultraschall und teilweise Laparaskopie. Bei einigen Patienten mit vornehmlich höheren Stadien war außerdem ein pathological Staging (explorative Laparatomie) mit Splenektomie, Leberbiopsie und Lymphknotenbiopsie nachgeschaltet. Clinical und pathological Staging wurden in enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen (Poli)-Klinik bzw. der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen durchgeführt.
Die vorgefundene Verteilung der Erkrankungsstadien liefert Abb.14.

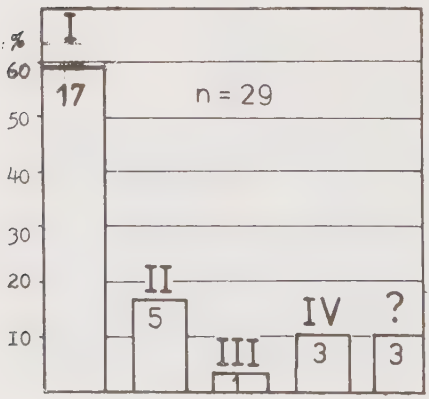
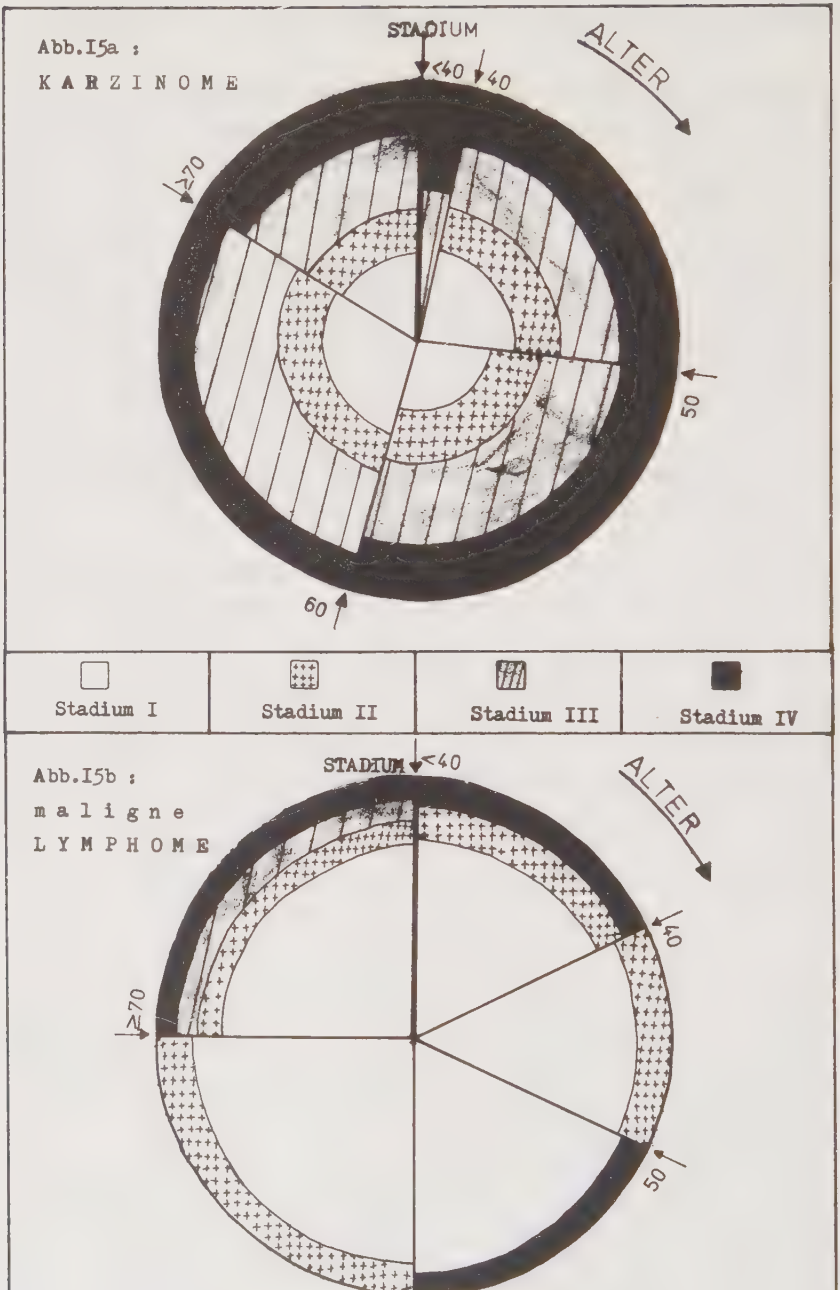


Abb.14 :
Stadiengruppierung der im Beobachtungszeitraum behandelten Hodgkin- u. Non-Hodgkin-Lymphome (das Fragezeichen steht für nicht in Stadien einteilbare maligne Lymphome).

Gegenüber den TNM-Tumoren bietet sich hier ein völlig anderes Bild. Die Patienten mit Stadium I machen mit 59% die Mehrheit aus. Der Häufigkeit nach folgen Stadium II mit 17%, IV mit 10% und III, das nur ein einzigesmal besetzt war, mit 4 %.
In Abb.14 ist nur ein einziges Hodgkin-Lymphom und zwar in Stadium I enthalten. Dieser Fall war in den Krankenakten mit dem Index "A" versehen (=Angabe der Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß); danach waren bei diesem Patienten keine entsprechenden Symptome aufgetreten. Alle übrigen malignen Lymphome - bis auf 2 - blieben ohne entsprechende Angaben. Wegen der spärlichen Daten war eine weitere Auswertung nicht möglich.

In Abb.15a und b sind die Stadien dem Erkrankungsalter -getrennt nach Karzinomen und malignen Lymphomen- gegenübergestellt.
Lt. Abb.15a sind bei den Tonsillenkarzinomen in der Altersklasse unter 40 Jahren die Stadien I und II nicht vertreten im Gegensatz zu den übrigen Altersklassen, von denen jeweils zwischen 18% und 36% diesen Stadien zugeordnet waren. Durch diese Tatsache verhärtete sich der zu Beginn der Erhebung aufgekommene Verdacht, es könnte eine Abhängigkeit zwischen Stadium und Erkrankungsalter bestehen. Mit dem χ^2-Test für Kontingenztafeln als statistischem Testverfahren zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale konnte jedoch ein derartiger Zusammenhang nicht bestätigt werden. Die Signifikanzprüfung ergab Unabhängigkeit auf dem 5%-Niveau bei $\chi^2 = 3,70$;der kritische Wert liegt aber bei $\chi^2_{12;0.95}=21,0$. Aufgrund dessen konnte die Nullhypothese "es besteht keine Abhängigkeit" nicht verworfen werden.

Da bei den malignen Lymphomen (Hodgkin; Non-Hodgkin) - wie Abb.15b verdeutlicht - das Stadium III nur von der Altersklasse über 70 besetzt war, fand der soeben erwähnte Test auch hier Anwendung. Die Signifikanzprüfung ergab $\chi^2 = 7,65$ auf dem 5%-Niveau; Quantil $\chi^2_{12;0,95}=21,0$. Es konnte also auch hier die Nullhypothese nicht verworfen werden.



Bezugsgrösse sind die Segmentflächen, die einen Vergleich der einzelnen Altersklassen bezüglich der Stadienverteilung gulässt

Abb.I5a u. I5b. : Darstellung der Häufigkeiten von Stadium I-IV in den jeweiligen Altersklassen a) K a r z i n o m e
b) maligne L y m p h o m e

Abhängigkeit zwischen Stadium und Geschlecht: Lt.Tab.27a sind die Frauen bei den Tonsillenkarzinomen im Stadium II nicht vertreten; beim Stadium III beträgt die relative Häufigkeit der Frauen 50% gegenüber nur 33% der Männer. Trotzdem konnte auch hier lt.Unabhängigkeitstest die Nullhypothese, "es besteht Unabhängigkeit" nicht verworfen, also eine Abhängigkeit nicht festgestellt werden (Prüfgröße $\chi^2=6,44$; Quantil $\chi^2_{3;0,95}=7,81$).
Dies trifft auch für die (Non-) Hodgkin-Lymphome zu (Prüfgröße $\chi^2=1,68$; Quantil $\chi^2_{3;0,95}=7,81$) -siehe hiezu Tab.27b - .

Geschlecht	Stadium I		II		III		IV		ohne		$\Sigma_{n=...}$	
männlich	9	11%	16	19%	27	33%	28	34%	3	3%	83	100%
weiblich	2	8%	-	-	12	50%	8	34%	2	8%	24	100%
$\Sigma_{n=107}$	11	10%	16	15%	39	36%	36	34%	5	5%	107	100%

Tab.27a : Stadienverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht
- K a r z i n o m e -

Geschlecht	Stadium I		II		III		IV		ohne		$\Sigma_{n=...}$	
männlich	8	58%	2	14%	-	-	2	14%	2	14%	14	100%
weiblich	9	60%	3	20%	1	7%	1	7%	1	6%	15	100%
$\Sigma_{n=29}$	17	59%	5	17%	1	4%	3	10%	3	10%	29	100%

Tab.27b : Stadienverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht
- m a l i g n e L y m p h o m e -

Um einen Einblick in das Verhältnis zwischen Größe des Primärtumors (T_1-T_4-Teilstatus) und Rezidivhäufigkeiten zu gewinnen, wurden nur diejenigen Karzinome berücksichtigt, welche bei Diagnosestellung weder Halsknotenabsiedelungen noch Fernmetastasen (also einen N_0M_0-Teilstatus) aufzuweisen hatten. Die Ergenisse zeigt Tab.28.
Zunächst fällt auf, daß der T_4-Teilstatus nicht vertreten ist (vgl.auch Tab.26). Die Lokalrezidive nahmen von T_1 bis T_3 etwas zu, aber es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Primärtumorausmaßen feststellen.

Was die Häufigkeit der Halsknotenrezidive und Fernmetastasen betrifft, fand sich hier wegen der geringen Fallzahl ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

	Lokal-rezidiv		Halsknoten-rezidiv		Fernmeta-stasen		Rezidivfrei	
$T_1N_oM_o$ n=11	4	36%	-	-	-	-	7	64%
$T_2N_oM_o$ n=16	6	38%	1	6%	-	-	10	63%
$T_3N_oM_o$ n=10	4	40%	1	10%	1	10%	4	40%
$T_4N_oM_o$ n= 0	-	-	-	-	-	-	-	-
$\sum$ n=37	14	38%	2	5%	1	3%	21	57%

Tab.28 : Absolute und relative Häufigkeiten von Rezidiven bezogen auf die Ausdehnung des Primärtumors
- Aus Gründen der eindeutigen Bezugsdarstellung wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren Halsknoten- und Fernmetastasen-Befund negativ waren (N_oM_o-Teilstatus) -
- K a r z i n o m e -

Bei Rezidivfreiheit schnitten T_1- (64%) und T_2-Tumoren (63%) günstig ab, während die Tumoren mit T_3-Status nur 40% Rezidivfreiheit vorwiesen. Da etliche Patienten relativ bald nach der Behandlung aus der Beobachtung für diese Studie ausschieden (zensierte Überlebenszeit), konnten keine Überlebenskurven erstellt werden.

Bei einer ausreichend großen Anzahl von Tumoren könnte man die Rezidivhäufigkeiten dem T-, N- und M-Status jeweils gemeinsam zuordnen. Bei 4 T-Statusklassen (T_{1-4}), 4 N-Statusklassen (N_o-N_3) und 2 M-Statusklassen (M_o und M_1) müßten 32 Einzelgruppen gebildet werden. Dies ist bei einer Patientenzahl von 107 nicht sinnvoll, weil dabei mangels Fallzahl keine signifikanten Aussagen zu erwarten sind. Deshalb wurde die Rezidivhäufigkeit abhängig gemacht vom

1. T-Status (Tab.28), wobei nur Patienten ohne Halslymphknotenbeteiligung und ohne Fernmetastasen berücksichtigt wurden, um Beziehungen herzustellen ausschließlich zwischen Primärtumorgröße und Rezidivhäufigkeit,
und
2. regionären Lymphknotenstatus (Tab.29), wobei Fernmetastasen bei Diagnosestellung besonders gekennzeichnet sind.

		Lokal-rezidiv		Halsknoten-rezidiv		Fernmeta-stasen		Persist. Tumoren		Rezidiv-frei	
N_0	n= 39	14	36%	2	5%	2x)	5%	1x)	3%	21	54%
N_1	n= 28	5	18%	5	19%	-	-	4x)	14%	14	50%
N_2	n= 8	3	38%	4	50%	-	-	1	13%	2	25%
N_3	n= 28	10	36%	6	21%	3	14%	2	7%	5	18%
N_x	n= 4	2	50%	3	75%	-	-	-	-	-	-
N_{1-3}	n= 64	18	28%	15	23%	3	5%	7	11%	21	33%
Σ	n=107	34	32%	20	19%	5	5%	8	7%	42	39%

Tab.29 : Absolute und relative Häufigkeit von Rezidiven bezogen auf den Halslymphknotenbefund bei Diagnosestellung - K a r z i n o m e -
x) hier ist jeweils 1 Fall enthalten, bei dem die Diagnose Fernmetastasen ergab)

Lt. Tab.29 waren Lokalrezidive in der Gruppe N_0-Status etwa gleich häufig (36%) wie in den Gruppen N_2-Status (38%) und N_3-Status (36%). Beim N_1-Status traten dagegen Lokalrezidive mit nur 18% auf, sodaß das Verteilungsbild insoweit uneinheitlich ist.

Beim Vergleich der Lokalrezidiv-Häufigkeit zwischen Patienten mit negativem (N_0) und positivem Halsknotenbefund (N_{1-3}) ergibt sich bei ersterer ein etwas höherer Prozentsatz (36%) als bei letzterer (28%). Bei den Halslymphknotenrezidiven lag die Rate in den Fällen ohne regionäre Lymphknotenbelastung mit 5 % deutlich niedriger als in den Fällen mit Beteiligung der regionären Lymphknoten (23%); auf N_1-Patienten entfielen 19% Rezidive, auf N_2 50% und auf N_3 21%. - Für die Fernmetastasen ist wegen der geringen Fallzahl eine Aussage nicht sinnvoll.

Die Häufigkeitsverteilung rezidivfrei gebliebener Patienten erwies sich als vom prätherapeutischen Halsknotenbefund abhängig. Es bietet sich folgendes Bild: Während mit 54% bzw: 50% etwa gleich viele Patienten mit N_0- und N_1-Teilstatus von Rezidiven verschont blieben, verringerte sich dieser Anteil beim N_2-Status (25%) auf die Hälfte und beim N_3-Status auf fast ein Drittel (18%).

An dieser Stelle muß erwähnt werden, daß sich in den progno-

stisch ungünstigeren Stadien III und IV eine größere Zahl von Patienten befand, die zu keiner Zeit vom Tumorleiden befreit war (s.Sp."persist.Tumoren" in Tab.29). Ein weiterer Gesichtspunkt besteht darin, daß bei den Patienten der Stadien III und IV bis zu ihrem Tod ein Rezidiv wegen der oft nur kurzen Überlebenszeit nicht mehr auftrat bzw. nicht mehr registriert wurde. Aus diesen Gründen kommt den Parametern Lokalrezidiv, Lymphknotenrezidiv, Fernmetastasen und Rezidivfreiheit nur ein beschränkter Aussagewert zu.

Berücksichtigt man, daß ein Teil der Patienten sowohl an einem Lokalrezidiv als auch einem regionären Halsknotenrezidiv zu gleicher Zeit erkrankt waren, dann entfällt auf die 39 Patienten des Halslymphknoten-Status N_o eine allgemeine Rezidivrate von 41% und auf die 64 Patienten mit bei Diagnosestellung positivem Halsknotenbefund - also einem Status N_{1-3} - eine Rezidivrate von 47%.

3 Patienten, welche schon bei Diagnosestellung Fernmetastasen aufgewiesen hatten, bedürfen der besonderen Erwähnung. In 2 Fällen persistierte das Karzinom bis zum Tode, weil die Fernmetastasen therapeutisch nicht in den Griff zu bekommen waren; bei 1 Patienten wurde in dessen Krankenakten von einem "echten" Rezidiv in Form einer Fernmetastase gesprochen, nachdem er primärtherapeutisch versorgt worden war (Primärtumor, Halslymphknoten und Fernmetastasen radiotherapiert)- siehe hiezu Tab.30 - .

TNM-Klassifikation	Lokalrezidiv	Halsknotenrezidiv	Fernmetastasen	Rezidivfrei
$T_1N_oM_1$	-	-	ja	-
$T_2N_oM_1$	persistierender Tumor			-
$T_1N_1M_1$	persistierender Tumor			-

Tab.30 zeigt 3 Fälle auf mit Fernmetastasen bei Diagnosestellung und deren Rezidivverteilung (in 2 Fällen kann wegen des persistierenden Tumors nicht mehr von Rezidiven gesprochen werden).

Wird die Rezidivhäufigkeit der Tonsillenkarzinome entsprechend dem clinical Staging vom Stadium I-IV abhängig gemacht, erhält man folgende Verteilung:

Stadium		Lokal-rezidiv		Halsknoten-rezidiv		Fernmeta-stasen		Persist. Tumore		Rezidiv-frei	
I	n= 11	4	36%	-	-	-	-	-	-	7	64%
II	n= 16	6	38%	1	6%	-	-	-	-	10	63%
III	n= 39	10	27%	7	18%	1	3%	3	8%	17	44%
IV	n= 36	12	33%	9	25%	4	11%	4	11%	8	22%
ohne	n= 5	2	40%	3	60%	-	-	1	20%		
Σ	n=107	34	33%	20	19%	5	5%	8	7%	42	39%

Tab.31 : Absolute und relative Häufigkeiten von Rezidiven der Stadien I-IV - K a r z i n o m e -

Die Lokalrezidive sind in Stadium I (36%) prozentual etwa gleich hoch vertreten wie in Stadium II (38%). Die prognostisch ungünstigeren Stadien III u.IV schneiden aus den bereits bei der N-Verteilung angeführten Gründen (nur) scheinbar günstiger ab (27 bzw.33%).

Rezidivierende regionäre Lymphknoten fanden sich b. Stadium I nicht; ihre Häufigkeit steigt von 6% bei Stadium II über 18% bei Stadium III auf 25 % bei Stadium IV und damit auf das drei- bzw. vierfache an.
Aufgrund der geringen Zahl an Fernmetastasen läßt sich dazu wenig statistisch Relevantes sagen; trotzdem wäre aber darauf hinzuweisen, daß sie nur in den höheren Stadien III und IV auftraten.
Die Anteile der rezidivfreien Patienten in den einzelnen Stadien verringerten sich mit jedem nächsthöheren Stadium (von 64% b.Stad.I auf 22% b.Stad.IV).
Zusmmenfassend läßt sich also sagen: Je höher das Stadium, desto höher das Risiko eines Rezidivs.

Bei den malignen Lymphomen rezidivierte die Erkrankung nur bei 9 von 29 Patienten (31%) - siehe Tab.32 -. Wegen der geringen Fallzahl sind manche Stadien äußerst schwach besetzt.

Doch läßt sich sagen, daß der Anteil rezidivierter und persistierender Fälle zusammengenommen mit höherem Stadium stetig zunimmt. Dem steht eine entsprechende Abnahme des Anteils der rezidivfreien Patienten gegenüber.
Die Besetzungszahlen der einzelnen Rezidivarten sind zu gering, um daraus Aussagen herleiten zu können.

Stadium		Rezidive		Persistier. m.Lymphome		Rezidiv-frei		Lokalrezidiv		Lymphknotenrezidiv zervikal		Lymphknotenrezidiv axillär mediastinal, iliakal		Generalisierung Leber u. Knochen	
I	n=17	4	24%	1	6%	12	71%	1	6%	1	6%	1	6%	1	6%
II	n= 5	3	60%	-	-	2	40%	2	40%	1	20%	-	-	-	-
III	n= 1	1	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100%	-	-
IV	n= 3	1	33%	2	67%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	33%
ohne	n= 3	-	-	1	33%	2	67%	-	-	-	-	-	-	-	-
	n=29	9	31%	4	14%	16	55%	3	10%	2	7%	2	7%	2	7%

Tab.32 : Absolute und relative Häufigkeiten von Rezidiven der Stadien I-IV - m a l i g n e L y m p h o m e -

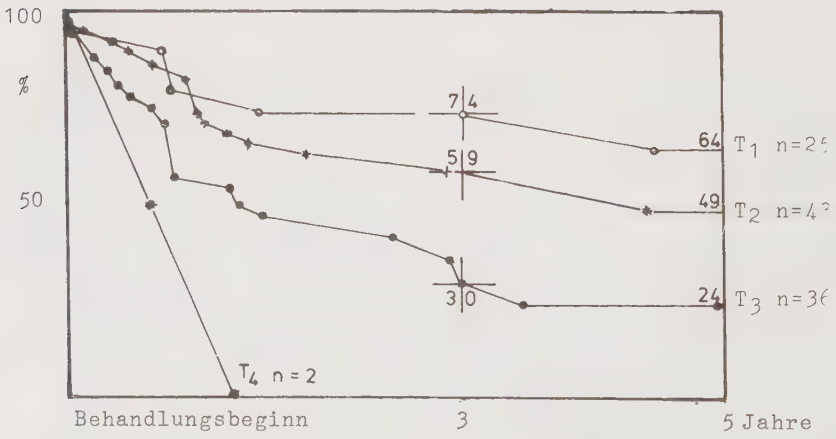


Abb.16 : Überlebenskurven abhängig vom Primärtumorbefund

Betrachtet man die Prognose der Tonsillenkarzinome abhängig vom Status des Primärtumors, dann resultieren die in Abb.16 verdeutlichten Ergebnisse. 74 bzw. 64% aller T_1-Karzinom-Patienten lebten länger als 3 bzw. 5 Jahre. Demgegenüber lagen die T_2-Karzinome jeweils 15 Prozentpunkte und die T_3-Karzinome 29 bzw. 25 Prozentpunkte schlechter. Kein Karzinomträger des Stadiums T_4 lebte länger als 15 Monate. Zum Vergleich der Überlebenskurven lieferten die durchgeführten Logrank-Tests nachstehende Ergebnisse:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	χ^2 Quantil $0,95;1=$
T_1	T_2	0,79	3,84
T_3	T_4	0.01	
T_{1+2}	T_{3+4}	7,36	

Also ließ sich ein signifikanter Unterschied belegen bei Zusammenfassung von Karzinomen kleineren Ausmaßes (T_{1+2}) in der Gegenüberstellung mit Karzinomen von größerer Ausdehnung (T_{3+4}).

Der prätherapeutische Befund der regionären Halslymphknoten stellt ein entscheidendes Kriterium für die Prognose der Tonsillenkarzinome dar, wie die Überlebenskurven der Abb.17 zeigen. Bestand prätherapeutisch - also bei Diagnosestellung - keine Evidenz für einen Befall der regionären Halslymphknoten, dann lag die 3-Jahresüberlebensrate bei 68 %, bei einem diagnostizierten N_1-Status mit 56% etwas niedriger. N_0- bzw. N_1-Befunde schnitten damit deutlich günstiger ab als initiale N_2- bzw. N_3-Befunde, von denen 33 bzw. 37% der Patienten eine Zeit von 3 Jahren überlebten. Noch deutlicher treten die Unterschiede bei der 5-Jahresüberlebensrate zu tage. Letztere betrug bei N_0-Patienten 68%, gefolgt von N_1-Fällen mit 47%. Weitaus schlechter schnitten N_2- und N_3-Befunde ab, deren Patienten in nur 17 bzw. 18% der Fälle 5 Jahre überlebten.

Zum Vergleich der Überlebenskurven wurden Logrank-Tests mit folgendem Ergebnis durchgeführt:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1=}$
N_o	N_1	1,51	3,84
N_2	N_3	0,07	
N_{o+1}	N_{2+3}	10,7	

Danach blieb der Test beim Vergleich N_o mit N_1 bzw. N_2 mit N_3 den statistischen Beweis für das Bestehen eines signifikanten Unterschieds schuldig. Dagegen zeigt sich bei einer Gegenüberstellung der zusammengefaßten Gruppen N_{o+1} mit N_{2+3} eindeutig ein signifikanter Unterschied (α jeweils 5%).

Als Fazit kann gelten, daß der N_1-Status prognostisch dem N_o-Status näherstand als dem N_2- oder dem N_3-Status, während N_2- und N_3-Befunde die eindeutig schlechtere Prognose hatten.

Bei den soeben erläuterten Überlebenskurven mit positivem und negativem Halslymphknoten befund blieben 3 Patienten, bei denen das Tonsillenkarzinom schon bei Diagnosestellung fernmetastasiert hatte, unberücksichtigt, um einen möglichst direkten Bezug vom Halslymphknotenstatus zur Überlebenszeit herzustellen. Diese 3 Patienten sind in Abb.17a durch eine besondere Überlebenskurve dargestellt.

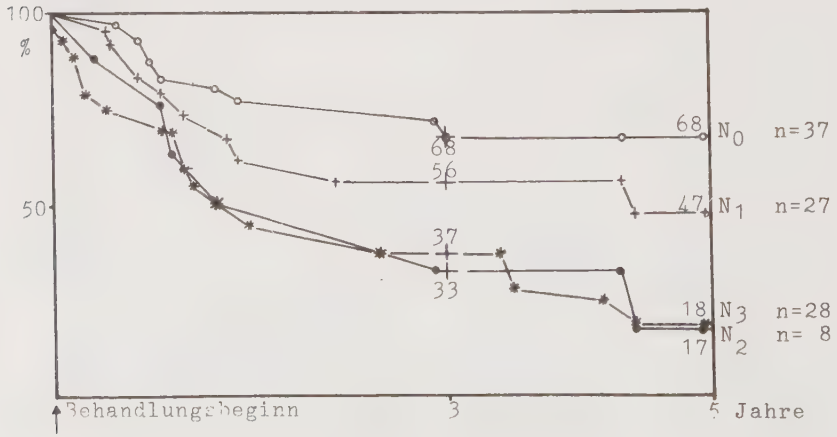


Abb.17 : Überlebenskurven abhängig vom Halsknoten-Status bei negativem Fernmetastasen-Befund

Die Patienten ohne Evidenz für einen Befall der regionären Halslymphknoten sind in Abb.17a nocheinmal den Patienten mit initial positivem Halslymphknotenbefund - diesmal zusammengefaßt gegenübergestellt.

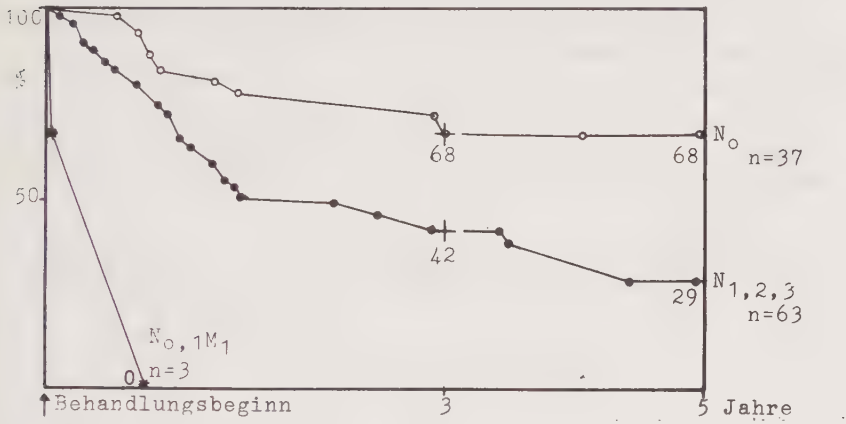


Abb.17a: Überlebenskurven abhängig - jeweils zum Zeitpunkt d. Diagnosestellung -

a) vom Halslymphknotenbefund bei gleichzeitigem negativen Fernmetastasenbefund,

b) von vorhandenen Fernmetastasen

Man erkennt deutlich, welch entscheidenden Faktor für die Prognose der prätherapeutische Befund der regionären Halslymphknoten darstellt. Die Überlebensrate bei positivem Halslymphknotenbefund liegt nach 3 bzw. 5 Jahren 26 bzw. 29 Prozentpunkte niedriger als bei negativem Befund. Weiter ist aus Abb.17a ersichtlich, von welch durchschlagender Bedeutung das Auftreten prätherapeutischer Fernmetastasen - unabhängig von Halslymphknoten - für die Prognose war. Von 3 Patienten verstarb der letzte bereits nach 9 Monaten.
Zum Vergleich der Überlebenskurven wurden statistische Tests mit folgenden signifikanten Ergebnissen durchgeführt:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	χ^2 Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=
N_o	$N_{1,2,3}$	7,47	3,84
$N_{1,2,3}$	$N_{o,1}M_1$	6,19	

Da a) 3 Patienten, die prätherapeutisch keine Miterkrankung der Halslymphknoten erkennen ließen, im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung zu regionären Lymphknotenmetastasenträgern wurden und

b) das Karzinom bei 4 weiteren Patienten, bei denen bislang keine Fernmetastasen evident waren, zu irgend einem Zeitpunkt nun doch Fernmetastasen setzte, sei es in Fällen ohne (n=1) oder mit vorheriger Halslymphknotenbeteiligung (n=3),

war die Prognose auch unter den veränderten Verhältnissen zu untersuchen. Abb.18 zeigt, daß der prognostische Unterschied

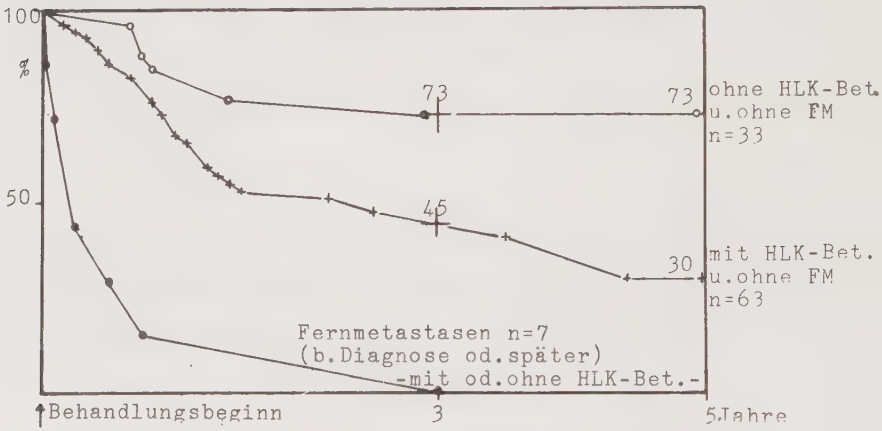


Abb.18 : Vergleichsweise Darstellung der Überlebenskurven folgender Patientengruppen:

1. Patienten, bei denen zu keinem Zeitpunkt der Erkrankung weder die Halslymphknoten (HLK) beteiligt waren noch Fernmetastasen (FM) auftraten;
2. Patienten, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung die Halslymphknoten beteiligt waren, aber keine Fernmetastasen auftraten;
3. Patienten, bei denen unabhängig vom Befund der Halslymphknoten das Karzinom zu irgend einem Zeitpunkt der Erkrankung Fernmetastasen setzte.

- K a r z i n o m e -

zwischen Karzinomen ohne und mit regionärer Lymphknotenbeteiligung durch die Umgruppierung der nachträglich aufgetretenen HLK-Erkrankungen und Ausgliederung der Fernmetastasen gegenüber Abb.17 noch größer geworden ist. Die Differenz der Prozentpunkte bei der Überlebensrate erhöhte sich nach 3 Jah-

ren von 26 auf 28, nach 5 Jahren von 39 auf 43 Punkte. Von den 7 Patienten, deren Karzinom fernmetastasierte, lebte nach 36 Monaten keiner mehr.
Von Interesse ist, daß von den 37 Karzinomen mit N_oM_o-Status (s.Abb.17) im weiteren Krankheitsverlauf lediglich e i n e s Fernmetastasen setzte (2,7%), während dies bei den 28 Karzinomen mit N_3M_o-Status (s.Abb.17) d r e i -mal (10,7%) der Fall war.

Abb.19 veranschaulicht die Unterschiede, die in der Prognose zwischen den einzelnen Stadien I bis IV bestehen. Zum Ver-

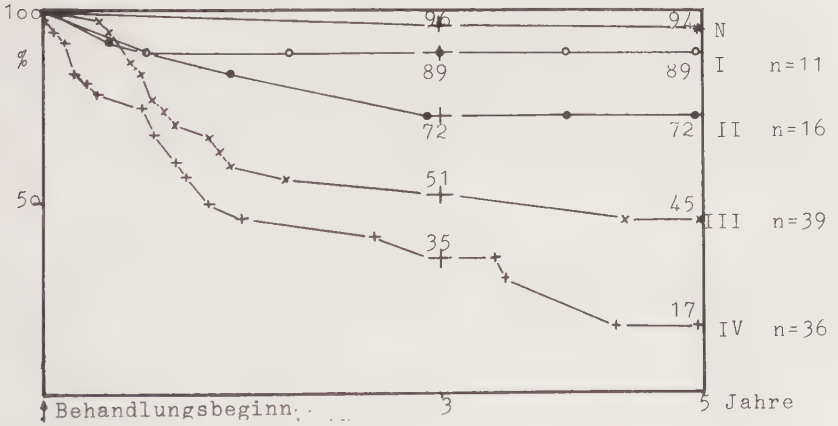


Abb.19 : Überlebenskurven der Stadien I-IV im Vergleich zur natürlichen Absterberate N der Gesamtbevölkerung (letztere entsprechend dem Altersaufbau und der Geschlechtsverteilung des untersuchten Kollektivs korrigiert) - K a r z i n o m e -

gleich wurde hier den Überlebenskurven eine nach den Angaben des Statistischen Bundesamts berechnete Überlebenskurve der Gesamtbevölkerung entsprechend der vorliegenden Alters- und Geschlechtsverteilung zugeordnet. Besonderer Erwähnung bedarf die Tatsache, daß die Überlebenskurve für Stadium I nur unwesentlich von der Absterberate der Gesamtbevölkerung abweicht und damit prognostisch hervorragend abschneidet (89% 5 Jahre nach Behandlungsbeginn). Im krassen Gegensatz hier-

zu sinkt die Überlebensrate von Stadium IV - 5 Jahre nach Behandlungsbeginn - auf 17% ab. Weiter fällt auf, daß sowohl Stadium I und II einerseits als auch Stadium III und IV andererseits prognostisch näher beieinander liegen als der Abstand zwischen Stadium II und III beträgt. Im einzelnen unterscheiden sich die Überlebensraten wie folgt:

Differenz zwischen Überlebenskurve		3 Jahre nach Behandlungsbeginn		5 Jahre nach Behandlungsbeginn	
			kumulativ		kumulativ
N und I	Prozentpunkte	7	7	5	5
I und II		17	24	17	22
II und III		21	45	27	49
III und IV		16	61	28	77

Zum Vergleich der Überlebenskurven wurden statistische Tests mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

Vergleich von Stadium	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=
I	II	0,55	3,84
III	IV	3,45	
I+II	III+IV	9,35	

Danach konnte die Hypothese, daß"Stadium I und II einerseits sowie Stadium III und IV andererseits die gleiche Prognose haben" zwar - wegen der relativen Nähe ihres jeweiligen Kurvenverlaufs - nicht verworfen werden; doch war dies möglich bei einer Gegenüberstellung der jeweils zusammengefaßten Stadien I+II und III+IV.

Die Überlebenskurven der Abb.20 bringen zum Ausdruck, wie sehr das Auftreten von Rezidiven (lokale bzw. regionäre Rezidive, Fernmetastasen) das Schicksal von Tonsillenkarzinompatienten beeinflußt. Die wegen geringer Fallzahlen jeweils zusammengefaßten Stadien I+II und III+IV demonstrieren eine wesentlich verschlechterte Prognose, wobei die Überlebenskurven ab 3 Jahre nach aufgetretenem Rezidiv mangels tumorbedingt Verstorbener einen waagrechten Verlauf nehmen. Der durchgeführte Logrank-Test ergab eine mit 95% Wahrscheinlichkeit signifikante Verschiedenheit der beiden Kurven (Prüfgröße χ^2= 5,83; Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=3,84).

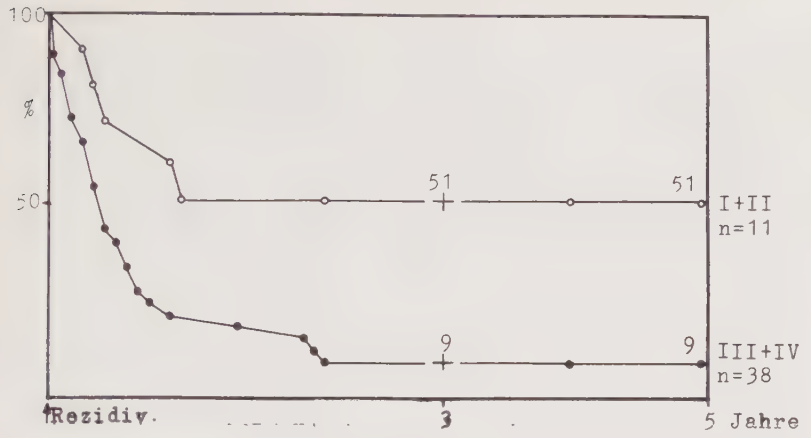


Abb.20 : Veränderte Überlebenskurven nach erfolgtem Lokalrezidiv oder regionärem Halsknotenrezidiv oder aufgetretenen Fernmetastasen - abhängig vom Stadium der Erkrankung (Fernmetastasen wurden hier als Rezidiv im Sinne eines Wiederaufflammens der Tumorerkrankung gewertet). - K a r z i n o m e -

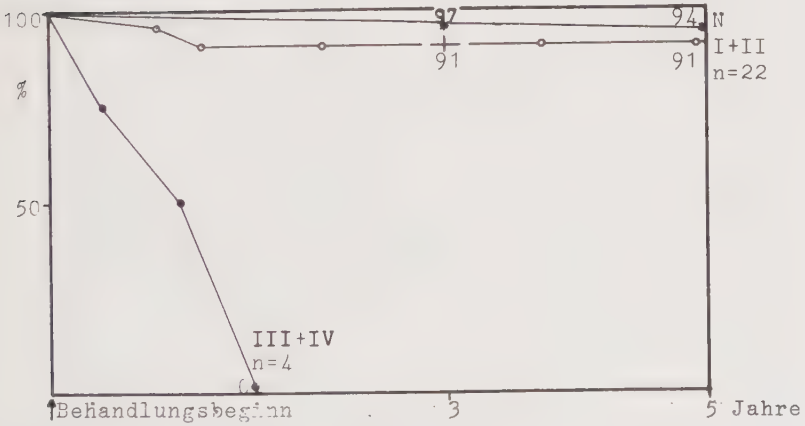


Abb.21 : Überlebenskurven von Hodgkin- bzw.Non-Hodgkin-Lymphomträgern d.Stad.I-IV, verglichen mit d.natürl. Absterberate d.Gesamtbevölkerung analog Abb.19.

Abb.21 veranschaulicht die äußerst gute Prognose niedriger Stadien bei malignen Lymphomen gegenüber höheren Stadien; mangels Fallzahl wurden die Stadien I/II und III/IV zusammengefaßt.

Wie schon in Abb.19 bei den carcinomatösen Erkrankungen ist auch in Abb.21 bei den sarkomatösen Erkrankungen die nach der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Sterbetafel berechnete Absterberate der Gesamtbevölkerung den Überlebenskurven gegenübergestellt. Stadium I und II haben, da ihre Überlebenskurve beinahe mit der natürlichen Absterberate der Gesamtbevölkerung gleichzieht, eine hervorragende Prognose; zwischen 3 und 5 Jahren nach Behandlungsbeginn verändert sich diese Kurve nicht mehr und bleibt bei 91%. Mit Stadium III/IV konnten nur 4 Patienten ermittelt werden; trotzdem war es möglich, diese Stadien in einer gesonderten Kurve darzustellen. Die längste Zeitspanne, die ein Patient des Stadiums III überlebte, betrug 19 Monate.
Der Logrank-Test, dem beide Kurven in Abb.21 unterworfen wurden, sagte mit 95%iger Wahrscheinlichkeit aus, daß sich die Überlebenskurven der jeweils zusammengefaßten Stadien I/II und III/IV hochsignifikant unterscheiden (Prüfgröße χ^2= 12,38; Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=3,84).

Nach aufgetretenem Rezidiv stellten sich die Verhältnisse gemäß Abb.22 dar. Während sich bei Stadium I/II die 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate auf 75% verschlechterte, aber damit immerhin noch relativ günstig ausfiel, zeigten die Stadien III/IV einen ähnlich steilen Kurvenabfall wie in Abb.21. Da bei 3 von 4 Patienten dieses Stadiums ein Rezidiv auftrat, konnte von vornherein kein unterschiedlicher Kurvenverlauf erwartet werden. 15 Monate nach dem Auftreten seines Rezidivs entzog sich der letzte noch verbliebene Patient der weiteren Beobachtung, sodaß die Kurvenberechnung zu diesem Zeitpunkt abbricht.

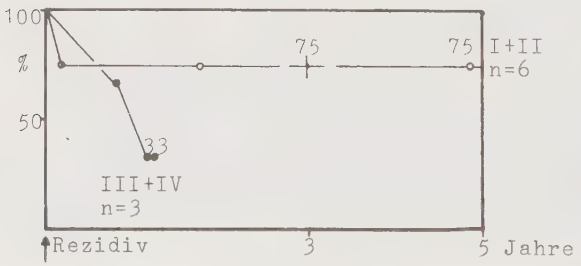


Abb.22 : Veränderte Überlebenskurven von (Non-) Hodgkin-Lymphomträgern nach aufgetretenem Rezidiv in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium

2.3.2 Diskussion der Ergebnisse

T-Verteilung (Karzinome) (Erg.vgl.S.97)

Eine vernünftige Therapie und die Möglichkeit zum Therapievergleich hängt von der richtigen Stadieneinteilung ab (GIVENS et al.1981, SüßE et al.1980). Die verschiedenen TNM-Klassifikationen führen zu etwas Verwirrung; SHUMRICK et al.1979 vergleicht die Einteilungen miteinander und stellt beim T-Status in etwa eine Gleichverteilung fest.

Da sich u.a. die T-Definitionen gemäß den einzelnen TNM-Einteilungen (UICC neu, UICC alt, AJC) in der Literatur unterscheiden, faßt sie übersicht 20 getrennt zusammen. Danach macht sich generell ein Trend - wie in der eigenen Studie - zu höherem T-Status bemerkbar. Besonders T2- und T3-Tumoren bilden in der UICC-Einteilung die Mehrheit, während ein T4-Tumor wohl aufgrund der begrenzten anatomischen Platzverhältnisse seltener registriert wird als ein Frühstatus T1.

Auch BOCKMÜHL et al.1967, WEY 1968 und WEY et al.1978 weisen auf die Seltenheit von Frühstadien (T1) hin und sprechen dabei die zunächst diskrete Symptomatik bzw. die Persönlichkeit und Lebensgewohnheiten des indolenten, dissimulierenden Patienten als entscheidende Ursachen dafür an.

Das Carcinoma in situ spielt im Gegensatz zum Kehlkopf im Mesopharynx eine untergeordnete Rolle (MÜNDNICH 1960).

N-Verteilung (Karzinome) (Erg.vgl.S.98)

Nahezu alle Autoren verzeichnen ein anteilmäßiges überwiegen von Lymphknotenmetastasen (übersicht 21) und weisen damit in dieselbe Richtung wie die eigene Studie. WARD et al.1968 stuft ca. 2 Drittel der Patienten als Lymphknotenmetastasenträger ein, wobei JOHNSTON et al.1977 junge Patienten für noch gefährdeter ansieht. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Frühdiagnose, die zur wesentlichen Verbesserung der Heilungsergebnisse führen kann (OEKEN et al.1960).

Mit anderen Worten: Die Patienten kommen zum Großteil erst dann zur Behandlung, wenn für eine solche bereits ungünstige Verhältnisse eingetreten sind (SEEBER 1964). Lt. BOCKMÜHL et al. 1967 ist die Ursache dafür in der Symptomarmut der Erkrankung zu suchen.

übersicht 20

T-Verteilung		Pat. zahl n	T1 abs.	%	T2 abs.	%	T3 abs.	%	T4 abs.	%	TX abs.	%
entspr.UICC neu												
EDSTRÖM et al.	1978	32	7	22	14	44	11	34				
BARKER et al.	1977	204	24	12	103	50	61	30	14	7		
LACCOURREYE et al.	1981	158	35	22	42	27	46	29	35	22		
MANTRAVADI et al.	1978	94	3	3	21	22	61	65	9	10		
SHUKOWSKY et al.	1973	129	14	11	41	32	53	41	21	16		
TERZ et al.	1967	650	27	5			<-----60%----->					
WANG	1972	155	12	8	80	52	63	40				
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	107	25	23	43	40	36	34	2	2	1	1
entspr.UICC alt												
ALTH et al.	1976	469		14		1		75		10		
DOYLE et al.	1978	155	41	26	37	24	77	50				
DUTREIX et al.	1973	88	<-----34%----->				<-----66%----->					
EVANS et al.	1975	54					<-----85%----->					
FLAMANT et al.	1967	41	<-----27%----->				<-----73%----->					
GLANZMANN	1978	161	18	11	52	32	91	56				
WEY	1968	55	6	11	16	29	33	60				
WEY et al.	1978	34	2	6	11	32	21	62				
entspr. AJC												
*BARRS et al.	1979	145	53	37	62	43	<-----19%----->					
*CHENG et al.	1980	66	21	32	24	36	11	17	8	12		
GIVENS et al.	1981	113	38	34	42	37	22	19	11	10		
FLEMING et al.	1976	64	30	47	8	13	26	40				
FLETCHER et al	1966	89	8	9	28	31	31	35	22	25		
FLETCHER et al	1967	102					<-----60%----->					
MALTZ et al.	1974	36	5	14	16	44	15	42				
MURTHY et al.	1980	57	9	16	13	23	12	21	23	40		
SHUMRICK et al	1979	58	5	9	16	27	37	64				

*BARRS et al. 1979:Tonsillen- und Zungengrundkarzinome
*CHENG et al. 1980:Karzinome des vord.Gaumenbogens u. des weichen Gaumens

Nach FAYOS et al.1972 neigen unter den Kopftumoren besonders Tonsillenkarzinome zu Absiedlungen ins lymphatische System und dies oft auffallend frühzeitig (MANG et al.1981), während eine hämatogene Ausbreitung selten ist (SCHREYER et al.1969). DUFFY

übersicht 21

N-Verteilung	Pat. zahl n	N0 abs. %	N+ abs. %	N1 abs. %	N2 abs. %	N3 abs. %
entspr.UICC neu						
EDSTRÖM et al.1978	37		27 73			
FAYOS et al. 1972	115	54 47	61 53	35 30	2 2	24 21
FLEMING et al.1976	64	23 36	41 64	27 42	2 3	12 19
LACCOUREYE et al. 1981	158	77 49	81 51	50 32	4 2	27 17
MALTZ et al. 1974	36	14 39	22 61	9 25	0 0	13 36
MANG et al. 1981	48		70			
MANTRAVADI et al. 1978	94	28 30	66 70	39 41	19 20	8 10
MATAR et al. 1973	32	7 22	25 78	19 59	2 6	4 13
ROLANDER et al1971	32	19 59	13 41	9 28	1 3	3 10
TERZ et al. 1967	650					101 27
WANG 1972	155	79 51	76 49	48 31	3 2	25 16
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	39 36	64 60	28 26	8 7	28 26
entspr.UICC alt						
ALTH et al. 1976	469	17	46			
BOHNDORF 1972	85	18 21				
CARDINALE et al. 1977	65		26 40		1 2	
CHEN et al. 1975	123		80 65			
DAS et al. 1975	25		80			
DOYLE et al. 1978	155	63 41	92 59	24 15	12 8	56 36
DUTREIX et al.1973	88	21 24	65 74			
FLAMANT et al.1967	41		76			
GOFFINET et al1975	135	55 41				
entspr. AJC						
BAKER et al. 1965	66		39 59			
BARKER et al. 1977	204	124 61	80 39	28 14	37 18	15 7
BEILER 1977	69		58			
FLETCHER et al1967	89	22 25	67 75	19 21	20 23	28 31
GIVENS et al. 1981	113	41 36	72 64	20 18	37 33	15 13
JOHNSTON et al1977	140		106 76			33 23
KAPLAN et al. 1977	58	29 50	29 50	12 21	5 8	12 21
MILLION et al.1963	83	22 27	61 73	18 22	18 21	25 30
PETROVICH et al. 1980	205	68 33	137 67	31 15	30 15	76 37
QUENELLE et al1979	58	26 45	32 55	28 48	4 7	0 0
SHREWSBURY et al. 1981	96	41 43	55 57	37 39	12 12	6 6
SHUKOVSKY et al. 1973	129	34 26	95 74	27 21	38 29	30 23
SHUMRICK 1975	62		70			
SHUMRICK et al1979	58		39 67			
WHICKER et al.1974	86		50 58			

UICC alt entspricht UICC neu

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung übersicht 21

N-Verteilung	Pat. zahl n	N0 abs. %	N+ abs. %	N1 abs. %	N2 abs. %	N3 abs. %
andere bzw unklare Einteilung						
CONCANNON 1971	34	19 56	15 44	2 6	2 6	11 32
DUFFY 1938	124	32				.
TAPLEY et al. 1959	88		70			
WEY 1968	55	21 38	34 62	22 40	11 20	1 2

1938 macht für die regionäre Metastasenfreudigkeit einiger Mundhöhlenkarzinome deren relativ gute Organbeweglichkeit, ihre Anzahl an Lymphgefäßdrainagen und ihren Malignitätsgrad verantwortlich. Nach BOHNDORF 1972 treten Krebsknoten am Hals entweder als Frühmetastasen, d.h. etwa zusammen mit dem Primärtumor, oder als Spätmetastasen auf nach einer sehr variablen Latenzzeit von Monaten bis Jahren.

Da der N-Status - jeweils abhängig vom angewandten TNM-System - wiederum verschieden definiert ist, gibt übersicht 21 eine systemgetrennte Darstellung, wobei in diesem Punkt altes und neues UICC-System gleich definiert sind. Im UICC-System sind N1- und N3- dem N2-Status gegenüber ungleich stärker repräsentiert. Bei kontra- bzw. bilateralem Halslymphknotenbefall hat demnach die Erkrankung meist schon so weit um sich gegriffen, daß die Lymphknoten schon in fixierter Form vorliegen. Im AJC-System wird die Lymphmetastaseneinteilung mehr anhand der Größe definiert, was den Grund für stärkere N2-Gruppen darstellt.

Wie in der eigenen Studie bilden N1- und N3-Knoten also auch in der Literatur, welche sich die UICC-Definition zu eigen macht, die Mehrheit. Der N3-Status für sich alleine stellt also durchaus keine Seltenheit dar.

Nun ist die Korrelation zwischen klinisch und mikroskopisch festgestellten Lymphknotenmetastasen von beachtenswertem Interesse (SOUTHWICK et al.1960), denn die klinische Palpation birgt selbst beim Erfahrenen gegenüber der histologischen Untersuchung Fehler 1. und 2. Art, also falsch positive und falsch negative Aussagen. In dieser Hinsicht liefert die eigene Studie

keine Ergebnisse, da die histologische Untersuchung von Halslymphknoten als Rückkopplung für die Palpation stets die Halsoperation voraussetzt.

Die palpatorische N-Status-Bestimmung besitzt demnach keine absolute Verläßlichkeit (MILLION et al 1963):

> Primärtumoren mit großer Neigung zur Absiedlung können - selbst bei negativem Tastbefund - latente Krebsherde gesetzt haben, die erst später palpabel werden (BOHNDORF 1972). Hier liefert die klinische Untersuchung falsch negative Ergebnisse. Lt. Literatur streut der Anteil von Patienten mit regionären Metastasen bei negativem Tastbefund von 21% (ROLANDER et al.1971), 39% (SOUTHWICK et al.1960), 45% (BARRS et al.1979) bis 62% (CHEN et al.1975).
>
> Andererseits müssen klinisch suspekte Lymphknoten nicht immer einen histologisch metastatischen Befall bestätigen. Die Literatur stuft diesen Fehler bei 1% (CHEN et al.1975), 11% (TERZ et al.1967), 12% (BARRS et al.1979), 30% (SOUTHWICK et al.1960) und 31% (ROLANDER et al.1971) ein.

LINDBERG 1972 beschreibt "klinisch positive" Lymphknoten als größer als 1 cm, mehr kugelförmig als flach oval und härter als nichtmetastatische Lymphknoten. SüßE et al.1980 erwartet lediglich bei fixierten, fest mit der Umgebung verbackenen Lymphknoten mit Sicherheit Metastasen.

Da bei vorhandenem exulzeriertem und infiziertem Primärtumor häufig eine begleitende Lymphadenitis gefunden wird (DUFFY 1938), ist auch deshalb die Erhebung des N-Status vor der Operation unsicher. Eine wiederholte Palpation der Zervikalregion im Verlauf der Behandlung des Primärtumors ist ziemlich wertvoll, weil ein entzündeter Lymphknoten weich sein und in der Größe variieren kann, sich üblicherweise verkleinert, wenn die intraorale Infektion zurückgeht, und er bleibt völlig beweglich, wogegen eine Metastase hart ist und sich allmählich vergrößert. Die Aspirationsbiopsie differenziert oft zwischen Metastase und Entzündung, jedoch ist die Abwesenheit von Krebs in der Aspirationsbiopsie nicht schlüssig (DUFFY 1938).

TN-Verteilung (Karzinome) (Erg.vgl.S.97-98)

Die in vorliegender Studie mit wachsender Primärtumorgröße sich abzeichnende zunehmende Lymphknotenfilialisierung wird von einigen Autoren ebenfalls registriert, andere können wiederum keine Abhängigkeit erkennen (übersicht 22). Zu den Befürwortern einer bestehenden Relation zählen darüberhinaus BARRS et al. 1979 (p=0,01), FAYOS et al.1972, FLETCHER et al.1967 und WEY

übersicht 22

T-N-Verteilung	Pat.-zahl n	T1 N0 %	T1 N+ %	T2 N0 %	T2 N+ %	T3 N0 %	T3 N+ %	T4 N0 %	T4 N+ %	N abhängig von T
entspr. UICC neu										
MANTRAVADI et al. 1978	94	67	33	29	71	28	72	33	67	angedeutet
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107		48		58		72			ja
entspr. UICC alt										
CARDINALE et al. 1977	65	69	31	61	39	46	54			ja
entspr. AJC										
CHENG et al. 1980	66	83	17	50	50	43	57		100	ja
FLETCHER et al 1967	89	50	50	21	79	29	71	9	91	ja
GIVENS et al. 1981	113	53	47	43	57	14	86		100	ja
SHUKOVSKY et al. 1973	129	36	64	22	78	32	68	14	86	angedeutet
SHUMRICK et al 1979	58	80	20	63	37	32	68			ja
entspr. UICC neu										
DOYLE et al. 1978	155	41	59	54	46	34	66			nein
EDSTRÖM et al. 1978	32		86		79		73			nein
WANG 1972	155	42	58	60	40	41	59			nein
entspr. AJC										
LINDBERG 1972	86	30	70	33	67	30	70	11	89	nein

1968, zu den Gegnern HYAMS 1978 (n=910!) und LINDBERG 1972.

Primär erscheint eine solche Abhängigkeit als logisch, da eben mit wachsender Primärtumormasse die Absiedlungswahrscheinlichkeit wächst. Doch es spielen mehrere Faktoren mit, die es zu berücksichtigen gilt:

1. Histopathologie (FLETCHER et al.1967, GIVENS et al.1981);
2. Zungenmitbeteiligung (FLETCHER et al.1967, WANG 1972);
3. Clinical Staging beinhaltet Unsicherheitsfaktor.

ad 2: Schon die eigenen Ergebnisse in Kap.2.2 erbringen für Zungenbeteiligung mit die schlechtesten Heilungsaussichten, u.a. auch aufgrund der Neigung hierbei zu frühzeitiger

übersicht 23

Fernmetastasen	Pat.-zahl n	Häufigkeit		Lokalisation Lunge abs.	Leber abs.	Darm abs.	Gehirn abs.	Skelett abs.
ALTH et al. 1976	469		7	8		2		5
CARDINALE et al. 1977*	65	13	18	7	4			
CHEN et al. 1975	123	11	9	6	2			
GIVENS et al 1981	113		3					
KRÄNZL et al 1976	31	4	13	1			2	1
MÜNDNICH et al. 1960	73	4	5					
PETROVICH et al. 1980	205	5	2					
RIDER 1962	263		3					
SHREWSBURY et al. 1981	96		1	1	1			1
SHUMRICK et al. 1979*	58	8	14					
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	3 8*	3 7*	3 6*	1 2*			1*

* = vor, während bzw nach Therapie

Dissemination.

Das könnten die Hauptgründe dafür sein, daß nicht alle Literaturarbeiten eine Abhängigkeit zwischen T- und N-Status erkennen lassen. Die Beobachtung, daß selbst kleine Primärtumoren eine ausgeprägte regionäre Adenopathie zeigen, unterstreicht die Bösartigkeit dieser Geschwulstart (LINDBERG 1972, LINTNER et al.1967, MARTIN et al.1941, SÜßE et al.1980). Auch nach WEY 1968 kann in einer begrenzten Anzahl von Fällen ein kleiner Tumor bereits zu ausgedehnter Metastasierung geführt haben und umgekehrt eine regionäre Metastasierung auch bei lokal ausgedehnten Tumoren aus unersichtlichen Gründen unterblieben sein.

Häufigkeit und Lokalisation von Fernmetastasen (Karzinome)
(Erg.vgl.S.98-99)

Mit 3% bei der Erstuntersuchung ausfindig gemachten Fernmetastasen liegt die eigene Studie im unteren Anteil des von der Literatur angegebenen, ziemlich stark variierenden Bereichs (übersicht 23), der sich von 1% (SHREWSBURY et al.1981) bis 18% (CARDINALE et al.1977) erstreckt. Allerdings macht letzterer

Autor nur deshalb eine so hohe Zahlenangabe, weil er die Fernabsiedlungen nicht nur vor der Therapie, sondern während des gesamten Beobachtungszeitraums registriert.

Fernmetastasen spielen nach weit verbreiteter Meinung beim Tonsillenkarzinom keine große Rolle (KUP et al.1972). HYAMS 1977, der das größte Kollektiv anzubieten hat, erklärt Fernmetastasen kaudal der Clavicula als relativ selten (auch MARTIN et al.1941). Ein hoher Prozentsatz von Kranken erliegt den Folgen des lokalen und regionären Tumors bereits zu einem für die Entwicklung von Fernmetastasen zu frühen Zeitpunkt (WEY 1968). Demnach überleben Patienten mit dieser Krebsform nicht lange genug für eine Fernstreuung, obwohl der Histologietyp von Mandelkrebs dies begünstigen würde (MARTIN et al.1941). Für das Tonsillenkarzinom gilt demnach das gleiche wie für die Mehrzahl aller Plattenepithelkrebse im HNO-Fachgebiet (WEY 1968).

Daß eine Differenzierung zwischen Fernmetastase und Zweittumor vor allem in der Lunge, wo ähnliche Histologietypen wie im Tonsillenbereich auftreten, nicht leicht ist, darauf weist WIZENBERG et al.1972 hin. Somit könnten rein theoretisch die in vorliegender Untersuchung als Lungenmetastasen ausgewiesenen Prozesse auch Zweittumorerkrankungen sein, zumal wenn es sich um singuläre Lungenherde handelt.

Fernmetastasen aus der Tonsillenregion korrelieren in der Literatur besonders mit folgenden Faktoren: Größe und Lokalisation der Primärläsion, N-Status und insbesondere dem Vorhandensein von Halslymphknotenabsiedlungen der Clavicula unmittelbar kranial benachbart (QUENELLE et al.1979, SHUMRICK et al. 1979). Letztere Aussage wird allerdings von BERGER et al.1971 bestritten, der eine Abhängigkeit nur vom N-Status, nicht aber von der Lymphknoten-Lokalisation am Hals sieht. Erstreckt sich der Primartumor nach dorsal, so sind Fernabsiedlungen nach SHUMRICK et al.1979 gegenüber ventraler Ausbreitung häufiger. Nach SHUMRICK et al.1979 korreliert die Inzidenz von Fernmetastasen jedoch besser mit anwachsendem N-Status als mit anwachsendem T-Status. Patienten mit N2 oder N3 haben ein viermal größeres Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln, als solche mit N0 oder N1 (QUENELLE et al.1979). Trotzdem müssen dabei nicht immer zervikale Metastasen vorhanden sein (QUENELLE et al. 1979), was die Erhebungen der eigenen Studie bestärkt. MÜNDNICH

übersicht 24

Stadium/Karzinome		Pat.-zahl n	Stadium I abs.	%	II abs.	%	III abs.	%	IV abs.	%
entspr. UICC neu										
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	107	11	10	16	15	39	36	36	34
entspr. UICC alt										
BOCKMÜHL et al.	1967	314		13		38		44		5
DAS et al.	1975	23	3	12	6	24	10	40	4	16
SEEBER	1964	32	1	3	7	22	21	66	3	9
SCHREYER et al.	1969	25	6	24	2	8	16	64	1	4
SÜßE et al.	1980	87	-	-	21	24	37	42	29	33
entspr. AJC										
BAKER et al.	1965	66	10	15	13	20	28	42	10	15
GIVENS et al.	1981	113		18		16		19		47
NEAL et al.	1973	30	-	-	11	37	17	57	2	6
WANG	1972	155	5	3	48	31	74	48	28	18

1960 macht die Entstehung von Fernmetastasen abhängig vom Grad der Gewebsdifferenzierung: je niedriger ausdifferenziert desto höher die Wahrscheinlichkeit. Dieser Beziehung widersprechen auch die eigenen Studien nicht.

Die häufigsten Fernmetastasierungsorte sind lt. übersicht 23 Lunge, Leber und Skelett, wobei die Lunge am stärksten vertreten ist (WIZENBERG et al.1972). Dem stimmen auch SHUMRICK et al.1979 und WEY 1968 zu. An anderen und selteneren Lokalisationen werden genannt: Darm, Gehirn (s.übersicht 23), Lymphknoten der Axilla, des Mediastinums, der Leisten und des Mesenteriums (ALTH et al.1976, CHEN et al.1975, DUFFY 1938). Chen et al.1975 weist noch auf rare Lokalisationen wie Niere, Gallenblase, Milz, Magen und Haut hin.

Stadium / Karzinome (Erg.vgl.S.99-100)

Mit Recht unterstreicht WEY 1968 schon die Konfusität der Stadieneinteilung. Infolge unterschiedlicher Definitionen können aus der Literatur keine direkten Vergleichswerte zur eigenen Studie herangezogen werden, da diejenigen Autoren, welche das UICC-Schema anwenden, sich jeweils noch nach der alten Defini-

Übersicht 25

Stadium/Sarkome		Pat.-zahl n	Stadium I abs.	%	II abs.	%	III abs.	%	IV abs.	%
entspr. Ann-Arbor Einteilg.										
BANFI et al.	1970*	225	150	67	18	8	33	15	24	11
MUSSHOFF et al.	1974*	175	15	9	73	42	78	44	9	5
MUSSHOFF et al.	1976*	75	22	30	28	37	13	17	12	16
MUSSHOFF et al.	1976'	29	8	28	15	52	3	10	3	10
HNO-KLINIK TüBINGEN	1984	29	17	59	5	17	1	4	3	10
RYE-Einteilung										
FULLER et al.	1962*	278	131	47	53	19	94	34	-	-
HOPPE et al.	1978	51	12	23	23	45	9	18	7	14
WONG et al.	1975*	83	24	29	59	71	-	-	-	-
"TNM-System"										
BOCKMÜHL et al.	1967	217		20		38		31		11
HALAMA	1971	48	4	8	19	40	20	42	5	10
SCHREYER et al.	1969	23	9	39	3	13	7	31	4	17

*BANFI et al. 1970: maligne Lymphome des Waldeyerrings
*FULLER et al. 1962: m.Lymphome allg.,nicht tonsillenspezif.
*MUSSHOFF et al.1974: M.Hodgkin allg., nicht tons.-spezif.
*MUSSHOFF et al.1976: m.Lymphome allg., nicht tons.-spezif.
*MUSSHOFF et al.1976: m.Lymphome des Waldeyerrings
*WONG et al. 1975: m.Lymphome des Waldeyerrings

tion richten (übersicht 24). Die in den übersichten 20-23 das neue UICC-Schema anwendenden Verfasser machen keine Angaben über die Quantität einzelner Stadien.

Unabhängig von der Einteilung lassen die einzelnen Patientenkollektive einen hohen Prozentsatz an fortgeschrittenen Stadien erkennen (auch bei BERTELLI et al.1970, CHEN et al.1975). Dies läßt sich nach wie vor mit dem Mangel an eindeutigen Symptomen erklären (CHEN et al.1975, WANG 1972).

Stadium / Sarkome (Erg.vgl.S.100-101)

Auch in diesem Punkt herrscht in der Definition des Krankheitsstadiums Uneinigkeit bei den Autoren (übersicht 25).

Das 1971 in Ann Arbor formulierte Staging maligner Lymphome ist das Ergebnis einer Revision und Ausdehnung der Rye-Klassi-

fikation von 1965. Die Ann-Arbor-Einteilung läßt sich besser bei allen malignen Lymphomen - also auch den Non-Hodgkin-Lymphomen - anwenden als die Rye-Klassifikation (MUSSHOFF 1974). Aus diesem Grunde wird die weitere Verwendung der Ann-Arbor-Klassifikation angeraten, obwohl die Rye-Klassifikation weltweite Beachtung gefunden hat (MUSSHOFF 1974).

Die Entwicklung von Therapieprogrammen für maligne Lymphome hängt ganz wesentlich vom Vorhandensein brauchbarer Stagingprozeduren ab, um das Erkrankungsstadium zu ermitteln (HOHL 1974, JOHNSON 1974, WEY 1973). In Anbetracht der Tatsache, daß manche diagnostischen Eingriffe den Patienten nicht nur physisch und psychisch beeinträchtigen, sondern ihn gelegentlich auch gefährden, sollte gerade beim älteren Patienten der Grundsatz gelten, mit einem Minimum an Belastung des Kranken ein Maximum an diagnostischer Aussage zu erzielen (HALAMA 1971). Daher heben einige Autoren Methoden des clinical stagings wie z.B. Lymph- und Organszintigraphie (BANFI et al.1970, HALAMA 1971, LACHER et al.1972, LIPTON et al.1971), die axiale Computertomographie (HOPPE et al.1978) oder die Lymphangiographie hervor (HOPPE et al.1978, LACHER et al.1972). Trotzdem kann das pathological staging mit Laparatomie und Splenektomie indiziert sein, wenn therapeutische Überlegungen berührt werden, nachdem z.B. das clinical staging ein fortgeschrittenes malignes Lymphom erwarten läßt (HOPPE et al.1978). Gar nicht so seltene okkulte Milzherde werden so prophylaktisch eliminiert (MUSSHOFF 1974) oder subdiaphragmatische Herde werden so erst entdeckt (HOPPE et al.1978 36%).

Generell birgt die Bestimmung des Primärtumororts bei malignen Lymphomen Probleme in sich, da der vermeintliche Tumorausgangsort evtl. nur mitbetroffen bzw. die Erkrankung im Ursprungsort polyzentrisch ist (BANFI et al.1970, SCHREYER et al. 1969). Der sekundäre Tonsillenbefall scheint nach MÜNDNICH 1960 allerdings selten zu zu sein, da seiner Meinung nach maligne Lymphome im HNO-Gebiet am häufigsten von den Tonsillen ausgehen. BANFI et al.1970 stellt fest, daß maligne Lymphome des Waldeyerrings mindestens in einem Drittel der Fälle als unifokal betrachtet werden können. Andererseits kommt die Tatsache erschwerend hinzu, daß maligne Lymphome eine nicht vorherseh-

bare und sehr unterschiedliche Neigung zur Dissemination aufweisen (HALAMA 1971, KUHN et al.1980, WANG 1969, WEY 1973). Vom foudroyanten bis zum schleichenden, teils remittierenden oder durch Schübe gekennzeichneten chronischen Verlauf sind alle übergänge vertreten (MÜNDNICH 1960).

In dieser Hinsicht ergeben oben erwähnte Routineuntersuchungen nicht selten eine fortgeschrittene Erkrankung, die zuerst als eng umschrieben angesehen wurde (JELLIFFE et al.1974).

Der Waldeyerring zählt nach MUSSHOFF 1974 zum extranodalen Gebiet, jedoch nicht zu außerlymphatischen Regionen. Nun sind lt. SHANMUGHAM 1978 extranodale Lymphome hauptsächlich lokalisiert und die Symptome begrenzt auf den Ort der Läsion, disseminierte Lymphome umd Mitbeteiligung des hämatopoetischen Systems eher selten. Dies drückt auch übersicht 25 zumindest bei den Autoren aus, welche gezielt Waldeyerring-Lymphome betrachten und nach Ann Arbor bzw. nach Rye einteilen. Insofern finden sich die Resultate vorliegender Studie in etwa bestätigt: Stadium III und IV sind insgesamt seltener. Jedoch ist das eigene Krankengut relativ klein und daher nicht unbedingt repräsentativ.

Davon unberührt bleiben Aussagen über die lokale Ausdehnung des Tonsillenlymphoms. Nach BERTELLI et al.1970 liegen zumeist fortgeschrittene Lokaltumore vor, da die klinische Frühdiagnose schwierig ist. Auch WEY 1968 ist dieser Ansicht und gibt wiederum einer diskreten Symptomatik die Schuld dafür.

über die Häufigkeit der B-Symptomatik macht lediglich MUSSHOFF et al.1976 mit 19% Angaben, doch betrachtet er maligne Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch. Für die Tonsille selbst dürften wohl kleinere Werte zutreffen.

Zweittumor-Häufigkeit u.-Lokalisation (Karz. und Sark.)
(Erg.vgl.S.99)

Die Häufigkeitsangaben in der Literatur sind uneinheitlich, reichen von 4 bis 36% (übersicht 26) und liegen allesamt höher als die der vorliegenden Studie; allerdings bezieht sich deren Angabe lediglich auf die Zeit der Erstuntersuchung, während viele Autoren sämtliche während des Beobachtungszeitraums entstandenen Zweittumoren auflisten. WEY 1968 sieht die Zweittumorhäufigkeit aller Krebsformen bei 3%.

Übersicht 26

Zweittumore Karzinome + Sarkome	Pat.-zahl n	Häufigkeit abs.	%	oberer aerodigestiver Trakt abs.	%	andere Orte abs.	%
ALTH et al. 1976	469	35	7	18	4	17	3
BEILER 1977	69	16	23				
CHEN et al. 1975	123	12	10	10	8	2	2
ENNUYER et al. 1972	208	8	4	5	3	3	1
FLEMING et al. 1976	64	14	22				
FLETCHER et al.1966	262	22	8				
FLETCHER et al.1967	91		10				
GIVENS et al. 1981	113	32	27				
MANTRAVADI et al. 1978	117	17	15				
PEREZ et al.II 1976	195	14	7	13	6	1	1
PETROVICH et al1980	205	51	25	44	21	7	4
SCHULZ 1965	305	59	20	47	15		
SEDA et al. 1969	32	4	13	4	13		
SHREWSBURY et al. 1981	122	13	11				
SIMON et al. 1978	95		15				
TAPLEY et al. 1959	88	7	8				
TERZ et al. 1967	650	102	16				
WEY 1968	67	8	12	6	9	2	3
WHICKER et al. 1974	86	31	36				
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	136	2	2	2	2		

Geschwülste gelten dann als multipel, wenn sie sich bei demselben Individuum gleichzeitig oder nacheinander entwickeln und sich dabei ein Abhängigkeitsverhältnis im Sinne von Primärtumor und Metastase nicht konstruieren läßt. Über die Ursache von Doppeltumoren herrschen auch heute noch geteilte Ansichten. VIRCHOW bei WEY 1978 sieht bei der relativen Krebshäufigkeit in der Multiplizität lediglich das Resultat einer zwangsläufigen, natürlichen Kombination. Sicher aber mit zu berücksichtigen sind die Verlängerung der durchschnittlichen Lebensdauer unnd die relativen therapeutischen Fortschritte (WEY 1968). Manche Autoren betonen in erster Linie eine angeborene Disposition zu Krebs, welche in der Familienanamnese mitunter eine eindrückliche Bestätigung findet.

Nach FLEMING et al.1976 können die Lokalisationen von Zweittumoren bei Mandelkrebs unterteilt werden in

1. zum oberen aerodigestiven Trakt gehörig und
2. nicht dazugehörig;

nach seiner Meinung spielen bei Punkt 1 vor allem Faktoren wie Alkohol, Rauchen und schlechte Mundhygiene eine ursächliche Rolle. Auch LOWRY 1975 bemerkt bei der Beobachtung von Alkoholikern eine extreme Neigung, einen Zweittumor in der Tonsillennachbarschaft zu entwickeln. In übersicht 26 wurde dieselbe Unterteilung getroffen, und es fällt auf, daß Zweittumoren des oberen aerodigestiven Traktes gegenüber denen anderer Orte die Mehrheit bilden. Dem schließen sich mehrere Autoren an (CHENG et al.1980; FLETCHER et al.1966, GIVENS et al.1981, MANTRAVADI et al.1978, SHREWSBURY et al.1981, TERZ et al.1967, WHICKER et al.1974).

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer panendoskopischen Untersuchung (SHUMRICK et al.1979). Manche Autoren unterstreichen in dieser Beziehung die besondere Rolle der Immunsuppression, die durch die Bestrahlung der Zervikalregion entstanden sein könnte. THOMAS 1972 beschreibt ausgedehnte prämaligne Oropharynxschleimhaut-Zustände aufgrund von Irritationen und stellt den Begriff "Field Cancerization" auf.

Prinzipiell ist bei Sekundärtumoren jede Lokalisation möglich (FLETCHER et al.1967). Die Literatur nennt an Strukturen des oberen aerodigestiven Traktes Lippen, Wangenschleimhaut, Parotis, gegenüberliegende Tonsille, Kieferhöhle, Gaumen, Zunge, Mundboden, Maxilla, Mandibula, Pharynx- und Larynxstrukturen, Bronchien, Lunge, Ösophagus und Magen. Außerhalb des oberen Aerodigestiv-Traktes finden sich in der Literatur folgende Strukturen: Gehirn, Sella, Augen, Haut u.a. an Nase und Wange, Schilddrüse, Mamma, Pankreas, Niere, Blase, Prostata, Uterus, Vagina, Ileum, Rektum, Anus, Lymphknoten und Knochenmark (Leukämie).

Der Sachverhalt, daß maligne Lymphome des Waldeyerrings überzufällig oft mit gastrointestinalen Lymphomen zusammen auftreten, bringt REE et al.1980 zur Aufstellung einer Theorie: die Tonsillen gehören zum "gut(=Darm)-associated" Lymphgewebe; evtl. für die Entstehung eines Lymphoms verantwortliche ingestierte Antigene kämen nach der Tonsille aufgrund einer bestehenden Lymphzirkulationsverbindung mit dem Gastrointestinaltrakt in Kontakt.

Für die Tumornachsorge ergibt sich letzten Endes daraus die praktische Feststellung, daß Zweittumoren keinesfalls eine Rarität darstellen (WEY 1968). Auch hinsichtlich prognostischer Auswirkungen ist dieser Sachverhalt keineswegs zu vernachlässigen (FLETCHER et al.1967; SEDA et al.1969).

Stadium / Erkrankungsalter - Karzinome (Erg.vgl.S.101-102)
JOHNSTON et al.1977 bemerkt in seinem Kollektiv, daß jüngere Erwachsene (n aber nur = 11) unter 40 Jahren fortgeschrittenere klinische Stadien zeigen als die Gesamtgruppe vor allem hinsichtlich Halslymphknotenmetastasen. Jedoch überprüft der Autor sein Zahlenmaterial nicht anhand einer Signifikanzrechnung. Wie die vorliegende Studie kann PETROVICH et al.1980 keine altersbezogenen Auffälligkeiten erkennen.

Stadium / Erkrankungsalter - Sarkome (Erg.vgl.S.101-102)
Hinsichtlich der Lokalisation in den Tonsillen bietet die Literatur nichts. FULLER et al. 1962 und LIPTON et al.1971 untersuchen maligne Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch; bei ersterem kommen Stadium-IFälle vorwiegend im 3. bis 7. Dezennium vor, bei letzterem zwischen 4. und 6. (beides Rye-Einteilungen). Doch fehlt auch hier wiederum jeweils eine Signifikanzrechnung.

Stadium / Geschlecht - Karzinome (Erg.vgl.S.103)
MANTRAVADI et al.1978 kann keine Korrelation zwischen Geschlecht und Erkrankungsstadium erkennen und stimmt darin mit der eigenen Studie überein. Darüber hinausgehende Ergebnisse läßt die Literatur nicht erkennen.

Stadium / Geschlecht - Sarkome (Erg.vgl.S.103)
Hier bietet die Literatur keine verwertbaren Angaben. Lediglich PAPILLON 1974 stellt bei M. Hodgkin - allgemein betrachtet - fest, daß Frauen kleinere Anteile bei den ungünstigeren Stadien besitzen; eine Vertrauensberechnung allerdings fehlt.

T-Status / Rezidive (Erg.vgl.S.103-104)
Auf die Problematik der Rezidivdefinition hinsichtlich Zeitfaktor macht GIVENS et al.1981 aufmerksam. Im Ergebnisteil findet sich der Hinweis, daß Angaben über die Rezidivhäufigkeit u.U. insofern einen begrenzten Aussagewert besitzen, als Patienten fortgeschrittenen Tumorstadiums gehäuft bereits nach kurzer

übersicht 27

T-Status/Rezidive	Pat. zahl n	Rezidive (Angaben in Prozent) lokal T1	T2	T3	T4	regionär T1	T2	T3	T4	Fernmetast. T1	T2	T3	T4
entspr.UICC neu T1-4N0M0													
PETROVICH et al. 1980	52	-44-		83		-31-		50					
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	37	36	38	40	-	0	6	10	-	0	0	10	-
entspr.UICC neu T1-4N0-3													
BARKER et al. 1977	204	15	19	15	36								
GELINAS et al.1973	125	0	3	24	40								
KAPLAN et al. 1977	58	0	15	57	60	0	5	14	0	0	5	5	30
LACCOURREYE et al. 1977	96	-35-		-66-									
MANTRAVADI et al. 1978	94	0	24	67	89								
MURTHY et al. 1980	57	-14-		25	65	-14-		33	39				
entspr.UICC alt T1-4N0M0													
GOFFINET et al1975	55					0	12	32					
entspr. AJC T1-4N0-3													
BERGER et al. 1971	243									25	20	23	30
CARDINALE et al. 1977	65	0	30	54	-	8	13	21	-				
PEREZ et al(I)1976	195	8	28	43	70	-13-		-29-					

T-Status/Rezidive	Pat. zahl n	Rezidive (Angaben in Prozent) allgemein T1	T2	T3	T4
entspr.UICC neu T1-4N0M0					
HNO-KL.TÜBING.1984	37	36	37	60	-
entspr.UICC neu T1-4N0-3					
GELINAS et al.1973	125	0	3	24	40
KAPLAN et al. 1977	58	----13----		----61----	
entspr. AJC T1-4N0-3					
CARDINALE et al. 1977	65	8	35	71	-
PEREZ et al(I)1976	195	0	14	21	38

Zeit versterben: ein Rezidiv hat also oft keine Chance mehr, sich vorher noch zu entwickeln. Dieser Unsicherheitsfaktor wirkt sich dann bei getrennter Betrachtungsweise nach Rezidivort infolge kleinerer Fallzahl verstärkt aus.

Dies könnte mit der Grund dafür sein, daß die eigenen Werte keine eindeutige Zunahme an Lokalrezidiven mit anwachsendem T-Status erkennen lassen. Immerhin weisen die meisten Autoren der Übersicht 27 einen deutlich anwachsenden Trend zum Lokalrezidiv auf, je größer der Primärtumor war. Dem pflichten noch andere Autoren bei (CARDINALE et al.1977, DOYLE et al.1978, LACCOURREYE et al.1977, SHUKOVSKY et al.1973).

Nur BARKER et al.1977 verzeichnet von T1 bis T3 eine relativ konstante Lokalrezidivrate (Übersicht 27), was - wie die eigenen Werte - andererseits wiederum auf die Bösartigkeit des Tonsillenkarzinoms schließen ließe.

Als Ursache für die ansteigende Rezidivhäufigkeit ließe sich vor allem die erschwerte therapeutische Kontrolle größerer Tumoren anführen (KRÄNZL et al.1976) und auch die Tatsache, daß ausgedehnte Tumoren eher eine prognostisch ungünstige Zungenmitbeteiligung aufweisen, die oft auch subklinisch sein kann (RIDER 1962). Die meisten Lokalrezidive und lokalen Persistenzen treten im Zungengrund auf, wenn dieser mitbeteiligt war (GELINAS et al.1973, RIDER 1962, SEDA et al.1969).

Bei regionären Rezidiven stützen andere Studien das Anwachsen der eigenen Ergebnisse, doch verhält es sich bei der Fernmetastaseninzidenz wieder uneinheitlicher (Übersicht 27). Möglicherweise erlauben sowohl die kurze Überlebenszeit als auch ein frühzeitiges Auftreten von Lokalrezidiven bei fortgeschrittenen Primärtumoren den Fernmetastasen nicht, registrierbar zu werden.

Die Betrachtung der allgemeinen Rezidivrate bietet dagegen wieder ein geregeltes Bild, denn hier plädieren alle Studien für eine Inzidenzzunahme mit wachsender Primärtumorgröße (Übersicht 27). GELINAS et al.1973 sieht in dieser Hinsicht die Zusammenhänge ganz klar: Die Primärläsionen sind gewöhnlich sphäroid mit hoher zellulärer Komponente, weshalb die Anzahl maligner Zellen und auch der Rezidive mit höherem T-Status anwächst.

N-Status / Rezidive (Erg.vgl.S.105-106)

Beim Lokalrezidiv existieren in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse (übersicht 28). Eine mit steigendem N-Status ausbleibende Häufung lokaler Rezidive könnte folgende Ursachen haben:

1. Der klinischen Erhebung des N-Status haftet Unsicherheit an (s.o.);
2. Patienten mit fortgeschrittenen Stadien überleben für eine lokale Rezidivbildung bzw. -registrierung zu kurz (s.eigene Studie);
3. ein von der Adenopathie ausgehendes Lokalrezidiv müßte dem Lymphabstrom entgegengerichtet sein;
4. die biologische Aggressivität des Tumors.

ad.1): Nach BOHNDORF 1972 ist bei Mesopharynxtumoren damit zu rechnen, daß "von Anfang an" latente Halslymphknotenherde gesetzt sind, was er aus seiner auffallend hohen regionären Rezidivrate von N0-Tumoren herausliest (übersicht 28).

Bei den regionären Rezidiven ist die Funktion der Inzidenz mit steigendem N-Status trotz des angesprochenen Unsicherheitsfaktors klinischer Erhebung auch lt. Schrifttum eine anwachsende (übersicht 28). KAPLAN et al.1976 und LACCOURREYE et al.1977 z.B. halten regionäre Rezidive für umso wahrscheinlicher, je voluminöser und fixierter die Adenopathie ist. Den stichhaltigen Beweis für diese Aussage erbringt CHEN et al.1975, der das Operationspräparat nach radikaler Neck-Dissection bei 32 Patienten mikroskopisch durchmustert und die jeweilige daraus gemessene Prozentrate der Halslymphknotendurchseuchung in Beziehung setzt, allerdings mit der allgemeinen Rezidivrate; die Korrelation ist eine positive ($0{,}025<p<0{,}05$). Die Abnahme der eigenen Werte und auch die von PEREZ et al.1976 (II) bei N3-Tumoren können evtl. wiederum auf die für eine Rezidivbildung zu kurze überlebenszeit für fortgeschrittene Adenopathien zurückgeführt werden, worauf im Ergebnisteil schon hingewiesen wurde. Einen in dieser Hinsicht interessanten Gedankengang stellt LACCOURREYE et al. 1977 auf: die Persistenz und das frühe Auftreten von Lokalrezidiven erlauben es Regionärrezidiven oft nicht, noch zu intervenieren.

Die Entwicklung von Fernmetastasen sieht BERGER et al.1971 signifikant abhängig von der Ausdehnung der Adenopathie, was sich anhand der eigenen Ergebnisse nicht klar verifizieren

übersicht 28

N-Status/Rezidive	Pat.-zahl n	Rezidive alle Angaben in Prozent lokal N0	N1	N2	N3	regionär N0	N1	N2	N3	Fernmetast. N0	N1	N2	N3
entspr.UICC neu													
FAYOS et al. 1972	115					7							
LACCOURREYE et al. 1977	96					13	42		60				
MANTRAVADI et al. 1978	94					25	67	68	75				
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	36	18	38	36	5	19	50	21	5	0	0	14
entspr.UICC alt													
BOHNDORF 1972	85					88							
GOFFINET et al 1975	135					16							
entspr. AJC													
BERGER et al. 1971	243									N0+1/N2+3 9 17 25 35 signifikant			
KAPLAN et al. 1977	58	0	17	--0--		0	17	-18--					
MURTHY et al. 1980	57	17	22	46	82	8	0	62	73				
PEREZ et al.I 1976	195					13	23	58	32				

N-Status/Rezidive	Pat.-zahl n	Rezidive alle Angaben in Prozent lokal N0	N1-3	regionär N0	N1-3	Fernmet. N0	N1-3	allgemein N0	N1-3
entspr.UICC neu									
MANTRAVADI et al. 1978	94			25	32				
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	36	28	5	23	5	5	41	47
entspr. AJC									
BERGER et al. 1971	243					9	28		
KAPLAN et al. 1977	58	0	7	0	17				
MURTHY et al. 1980	57	17	52	8	48				
PEREZ et al.I 1976	195			13	33				

läßt. Auch hier wäre es wiederum denkbar, daß Kurzzeitüberlebende mit Spätstadien ihre Fernmetastasen gar nicht mehr erleben. Außer mit Primärtumorgröße und Lokalisation der Adenopa-

übersicht 29

Stadium/Rezidive Karzinome	Pat. zahl n	Rezidive alle Angaben in Prozent lokal I II III IV	regionär I II III IV	Fernmetast. I II III IV
entspr.UICC neu				
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	36 38 27 33	0 6 18 25	0 0 8 11
entspr. AJC				
BARRS et al. 1979	100	-22-- -15--	--6-- -16--	

Stadium//Rezidive Karzinome	Pat. zahl n	Rezidive alle Angaben in Prozent allgemein I	II	III	IV
entspr.UICC neu					
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	36	44	48	69
entspr. AJC					
BARRS et al. 1979	100	33	25	49	35

thie Korrelieren auch nach QUENELLE et al.1979 Fernmetastasen mit dem N-Status: Das Entstehungsrisiko schätzt er bei fortgeschrittener Adenopathie 4-mal höher ein als bei beginnender. BERGER et al.1971 sieht ausschließlich die Korrelation zum N-Status und lehnt eine solche zur Lokalisation der Adenopathie ab (siehe Kap.2.5.2 - Rezidive).

Alles in allem sprechen die eigenen Ergebnisse literaturgemäß zumindest für eine klare Abhängigkeit der regionären Rezidive vom N-Status. Infolge eines multifaktoriellen Zusammenspiels läßt sich eine solche bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen nicht ohne weiteres erkennen.

Stadium / Rezidive - Karzinome (Erg.vgl.S.107)

Eine klare Abhängigkeit der Rezidivorthäufigkeit vom Stadium läßt auch die Literatur nur bei Regionärrezidiven erkennen (übersicht 29). Lokalrezidive scheinen dagegen recht locker ans Stadium gebunden zu sein. Wie mehrfach angedeutet kann die

übersicht 30

Stadium/Rezidive Sarkome		Pat. zahl n	alle Angaben in Prozent Rezidive I	II	III	IV	Persistenz I	II	III	IV
entspr. Ann-Arbor Einteilg.										
WERF-MESSING	1968	39	41	39						
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	29	24	60	100	33	6	0	0	67
RYE-Einteilung										
BANFI et al.	1970*	225	9	39	45	0				100
WONG et al.	1975*	83	42	76						

*BANFI et al. 1970 : maligne Lymphome des Waldeyerrings
*WONG et al. 1975 : Non-Hodgkin-Lymphome des Waldeyerrings

ohnehin schlechtere Prognose fortgeschrittener Stadien ein ausreichend stichhaltiger Grund dafür sein. Hinsichtlich Fernmetastasen bieten die verfügbaren Autoren zwar keine Vergleichswerte, die mit der Tumormasse anwachsende Streuungswahrscheinlichkeit wäre aber einleuchtend.

Eine eindeutig ansteigende Tendenz zu Rezidiven allgemein läßt sich anhand der verfügbaren Literatur im Gegensatz zu den eigenen Resultaten nicht eindeutig untermauern. Die auffallend hohe allgemeine Rezidivquote im Stadium I von ca 1/3 wird dagegen gestützt.

Stadium / Rezidive - Sarkome (Erg.vgl.S.107-108)

Lt. übersicht 30 gehen auch in der Literatur höhere Stadien zumeist mit einem größeren Rezidiv- und Persistenzrisiko einher (auch bei SCHREYER et al.1969, WANG 1969). Ebenso wächst bei MUSSHOFF et al.1974 mit fallendem Stadium die Remissionswahrscheinlichkeit. WERF-MESSING 1968, der die Stadien I und II untersucht, erkennt allerdings keine signifikante Korrelation zwischen Stadium und Lokalrezidiv bzw. Fernmetastasen, es deutet sich eine solche lediglich bei Regionärrezidiven an.

Nach BANFI et al.1970 besteht der Rezidivort hauptsächlich

in extranodalen Strukturen, während sich dem Hals benachbarte nodale Lymphregionen (Axilla, Mediastinum) nur in einer sehr begrenzten Anzahl finden lassen; dies deute auf eine vornehmlich vaskuläre Streuung als Ausbreitungsart hin. Auch unterstreicht dies von neuem den im Gegensatz zu Karzinomen eher systemischen Charakter maligner Lymphome (MÜNDNICH 1960): Fernmetastasen bzw. Generalisierungen besitzen hinsichtlich Inzidenz in einem Teil des Schrifttums eine größere Bedeutung als die trotzdem nicht zu vernachlässigenden Lokal- und Regionärrezidive (DUBOIS et al.1974, ENNUYER et al.1973). HOPPE et al.1978 sieht die größte Rezidivrate in vornehmlich unbehandelten Lymphknotenregionen, wobei dennoch extralymphatische Rezidive (Knochenmark, Leber) nicht gerade selten sind. Die vorliegende Studie zeigt in etwa eine Gleichverteilung des Rezidivorts (Tab.32).

Die Ernsthaftigkeit der Erkrankung erklärt sich lt. WEY 1973 im Gegensatz zu den Karzinomen weniger in einem lokalen oder regionären Rezidiv, sondern in einem unaufhaltsamen etagenweisen Fortschreiten der Krankheit in Richtung Mediastinum und Abdomen.

Prognose / T-Status (Erg.vgl.S.108-109)

Hier ist sich die Literatur ausgesprochen einig und stützt vollkommen die Resultate der eigenen Studie: mit steigendem T-Status schwinden die überlebensaussichten (übersicht 31). Diese prognostische Schlüsselposition des T-Status wird auch von weiteren in der übersicht 31 nicht angeführten Autoren aufgezeigt: FLEMING et al.1976, GIVENS et al.1981, HYAMS 1977, KRÄNZL et al.1976, PETROVICH et al.1980 und WEY 1968, wobei dieser auf in geringerem Umfang mögliche Ausnahmen hinweist. TAPLEY et al.1959 erklärt dagegen den prognostischen Einfluß der Primärtumorgröße für gering. Evtl. kommen für dessen Urteil 3 Gründe in Betracht:

1. seine Studie bezieht sich nur auf bestrahlte Patienten;
2. außer der Primärtumorgröße hat nach WANG 1972 und lt. den eigenen Ergebnissen in Kap.2.2 die Zungenmitbeteiligung prognostisches Gewicht, was u.U. auch dazu führt, daß kleine Karzinome mit Zungeninfiltration schlechter abschneiden als ausgedehntere ohne;

Übersicht 31

T-Status/Prognose Karzinome		Pat. zahl n	Prognose alle Angaben in Prozent 3 - Jahre T1	T2	T3	T4	5 - Jahre T1	T2	T3	T4
entspr. UICC neu										
EDSTRÖM et al.	1978						43	28	17	
KAPLAN et al.	1977	58	86	75	33	20	80	56	29	0
MANTRAVADI et al.	1978	94					100′	60′	38′	25′
SHREWSBBURY et al.	1981	96	86	66	42	8				
TERZ et al.	1967	650					55		--16---	
WANG	1972	155	82	60	15					
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	107	74	59	30	0	64	49	24	0
			(T1+2/T3+4 .... p<0,05)							
entspr. UICC alt										
CARDINALE et al.	1977	65	92*	46*	17*					
CHEN et al.	1975	123	54	49	6					
DOYLE et al.	1978	155					54*	35*	16*	
ROUSSEL et al.	1967	61	75	63	31	23				
entspr. AJC										
BARRS et al.	1979	145	63	56	31					
MALTZ et al.	1974	36	80	69	33					

* = rezidivfreie überlebenszeiten
′ = ausschließlich N0-Karzinome

3. neben der Größe des Primärtumors ist nach FLETCHER et al.1966 und WANG 1972 die Nachbarstruktur des Tumors mit ausschlaggebend, auf die er sich ausgebreitet hat.

ALTH et al.1976 und CARDINALE et al.1977 halten den T-Status für den bedeutendsten Faktor, der die Prognose beeinflußt. BARRS et al.1979 erklärt dies mit einer anwachsenden Inzidienz von Halslymphknotenmetasen bei größeren Primärtumoren, ALTH et.al.1976 mit dem strahlentherapeutisch gegenüber dem Primärtumor recht gut zugänglichen Halsbereich. Dagegen sehen MANTRAVADI et al.1978 und PETROVICH et al.1980 T- und N-Status bezüglich Prognoseverschlechterung voneinander unabhängig agieren. EDSTRÖM et al.1978 räumt in dieser Hinsicht dem N-Status

übersicht 32

N-Status/Prognose Karzinome		Pat. zahl n	Prognose alle Angaben in Prozent 3 - Jahre N0	N1	N2	N3	5 - Jahre N0	N1	N2	N3
entspr. UICC neu										
EDSTRØM et al.	1978	37					62	----23----		
FAYOS et al.	1972	115					55	26	--13--	
							(N0/N+ p<0,001)			
FLEMING et al.	1976	64					59	38	14	
MALTZ et al.	1974	36					64	67	0	38
MANTRAVADI et al.	1978	94					42	----20----		
PIQUET et al.	1977	133	57	----38----						
TERZ et al.	1967	650					40	21	2	2
WANG	1972	155	52*	45*	0*	17*				
HNO-KLINIK			68	----42----			68	----29----		
TÜBINGEN	1984	107	68	56	33	37	68	47	17	18
			(N0+1/N2+3 .... p<0,05)							
entspr. UICC alt										
ALTH et al.	1976	253					23	21	19	10
DOYLE et al.	1978	155					38	37	25	20
DUTREIX et al.	1973	88	52	----31----						
entspr. AJC										
BARRS et al.	1979	145					58	43	26	
GIVENS et al.	1981	113					70	27	23	0
SCANLON et al.	1967	131					68	----40----		

* = rezidivfreie überlebenszeiten

gegenüber dem T-Status sogar Dominanz ein.

Prognose / N-Status (Erg.vgl.S.109-111)

Die mit fortschreitender HalslymphKnotenerkrankung prognostischen Einbußen sind in der Literatur - wie in der eigenen Studie - unbestritten (übersicht 32). Dies ist auch im Sinne von BERTELLI et al.1970, BOHNDORF 1972, CONCANNON 1971, DIETZ et al.1979, GIVENS et al.1981, KUP et al.1972, PETROVICH et al. 1980, ROLANDER et al.1971, SHREWSBURY et al.1981, WARD et al. 1968 und WEY 1968).

GIVENS et al.1981, MALTZ et al.1974, PEREZ et al.1976 II und PIQUET et al.1977 kommen auf dasselbe Resultat anhand pathologisch fundierter Einteilung regionärer Metastasen (Operation).

übersicht 33

M1/Prognose Karzinome	Pat. zahl	P r o g n o s e von Fernmetastasen bei Diagnose
QUENELLE et al. 1977	50	0/10 = 0% (unbestimmte Zeitangabe)
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	0/3 = 0% (nach 9 Monaten)

übersicht 34

HLK-Beteiligung/ Prognose-Karzinome	Pat. zahl n	5-Jahresprognose HLK-Beteiligung ohne	mit	N0--->N+	Signifikanz p
FAYOS et al. 1972	115	55%		43%	p<0,05
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	73%	30%		p<0,05

übersicht 35

Stadium/Prognose Karzinome	Pat. zahl n	P r o g n o s e alle Angaben in Prozent 3 - J a h r e I	II	III	IV	5 - J a h r e I	II	III	IV
entspr. UICC neu									
TERZ et al. 1967	650					53			2
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	89	72	51	35	89	72	45	17
		(I+II/III+IV..... p<0,05)							
entspr. UICC alt									
BOCKMÜHL et al. 1967	292					41	26	17	7
OEKEN et al. 1960	66					44	31	--23--	
SCHREYER et al. 1969	26					80		11	
SüßE et al. 1980	87						62	40	3
entspr. AJC									
BARRS et al. 1979	145	68	55	55	11				
GIVENS et al. 1981	113					93	57	27	17
PETROVICH et al. 1980	205					69	12	31	9
				I/II p=0, 06; II/III p=0,1; III/IV p=0,02					
SCANLON et al. 1965						72	56	54	22
		Abnahme statistisch signifikant							

Nach PEREZ et al.1976 II beispielsweise korreliert die Anzahl der Halslymphknotenmetastasen gut mit der Prognose.

Die aus dem Ergebnisteil stammende erstaunliche Beobachtung, daß zwischen No und N1 keine wesentliche Differenz zwischen den Absterberaten zu ersehen ist, sondern ein wesentliches Absinken der Überlebensrate erst ab N2-3 nachzuweisen ist, machen auch andere Autoren (ALTH et al.1976, CARDINALE et al.1977, HUET et al.1957). Die der klinischen N-Statuserhebung immer anhaftende, mehr oder weniger ausgeprägte Unsicherheit könnte eventuell für den Sachverhalt verantwortlich sein, daß die Prognose erst bei fortgeschrittenem N-Status merklich abfällt; andererseits wäre genauso gut denkbar, daß die o.g. Feststellung der Wirklichkeit entspricht: erst fortgeschrittener N-Status macht sich merklich negativ bemerkbar.

TAPLEY et al.1959 dagegen betont nicht so sehr die Ausprägung der Adenopathie, sondern hält den Zeitfaktor, wie lange die Adenopathie schon besteht, für ausschlaggebender.

M-Status / Prognose (Erg.vgl.S.110-111)

Die ausgesprochen schlechten Aussichten für Fernmetastasenträger bei Diagnosestellung lassen sich auch in anderen Veröffentlichungen verifizieren (übersicht 33). BERGER et al.1971 z.B. hält ein Überleben von 5 Jahren für ziemlich ungewöhnlich. Es kann kein ernst zu nehmender Zweifel an der Fatalität auch der sich nach Therapie (-beginn) entwickelt habenden Fernabsiedlungen bestehen. Ein angedeutetes schlechteres Abschneiden bei prätherapeutisch bestehenden Metastasen hängt evtl. damit zusammen, daß Fernmetastasen von Patienten, die in Behandlung oder posttherapeutischer Überwachung stehen, früher erkannt und therapeutisch angegangen werden können (MARTIN et al.1941).

Ohne/mit Halslymphknotenbeteiligung innerhalb der Beobachtungsperiode / Prognose (Erg.vgl.S.112-113)

Eine signifikante Prognoseverschlechterung bei sich entwickelnden regionären Metastasen unabhängig vom Therapiezeitpunkt weist auch FAYOS et al.1972 nach (übersicht 34) und stützt so das eigene Resultat.

Stadium / Prognose - Karzinome (Erg.vgl.S.113-114)

Sämtliche Autoren in übersicht 35 deuten auf sich mit anwachsendem Stadium kontinuierlich verschlechternde Heilungsaussich-

ten hin. In diesem Sinne schließen sich noch weitere Veröffentlichungen an, die in Übersicht 35 nicht aufgeführt sind: DAS et al.1975, KRÄNZL et al.1976, KUP et al.1972. Allein die geringere Strahlensensibilität der meisten ausgedehnten Tumoren infolge vermehrter hypoxischer Zellareale kann dafür eine wichtige Teilursache darstellen (EDSTRÖM et al.1978). NEAL et al.1973 verdeutlicht innerhalb des gleichen Stadiums den prognoseverschlechternden Gesichtspunkt der Zungengrundmitbeteiligung.

PETROVICH et al.1980 stellt zwar auch Tumorvolumen und Ausdehnung von Halslymphknotenmetastasen als wichtige prognostische Faktoren heraus, hält jedoch den initialen Zustand des Patienten bei der Vorstellung unabhängig vom Stadium ($p<0.001$) für den die Prognose am stärksten beeinflusssenden Faktor. Demnach wäre die Relation Erkrankungsstadium / Prognose als in gewissem Rahmen variabel anzusehen, wenn solche begleitenden Umstände mit hereinspielten, was durchaus denkbar ist. Außerdem macht BARRS et al.1979 wiederum auf den Unsicherheitsfaktor des clinical Stagings aufmerksam, was eine evtl. klare Beziehung in eben genanntem Sinne verschleiern kann.

Die eigene Meinung über das äußerst vorteilhafte Abschneiden des Stadiums I verglichen mit der natürlichen Absterberate der Gesamtbevölkerung teilen auch SCHREYER et al.1969 und GIVENS et al.1981.

Rezidivierte Stadien / Prognose - Karzinome (E.vgl.S.114-115)
Darauf geht keiner der Autoren mit genaueren Zahlenangaben ein; die eigenen Ergebnisse deuten auf eine deutliche Prognoseverschlechterung hin beim Vergleich identischer Stadien insgesamt mit ausschließlich rezidivierten, was in dem Sinn nicht überrascht (siehe Abb.19/20).

Stadium / Prognose - Sarkome (Erg.vgl.S.115-116)
Besonders bei der Stadieneinteilung maligner Lymphome herrscht internationale Uneinigkeit. Um eine geeignetere Vergleichsbasis zu erhalten, wäre es an der Zeit, ein international gültiges Klassement einzuführen.

Der berechnete prognosedrückende Effekt höherer Stadien läßt sich anhand der Übersicht 36 untermauern, wenn auch einige Autoren die Thematik wegen der oft zu geringen Patientenzahl nicht tonsillenspezifisch angehen. (Lt. ENNUYER et al.1973 un-

übersicht 36

Stadium/Prognose Sarkome		Pat. zahl n	Prognose alle Angaben in Prozent 3-Jahre I	II	III	IV	5-Jahre I	II	III	IV
entspr. Ann Arbor										
						n:	76	28	11	0
MUSSHOFF et al.	1974*	224				en:	61	58	0	0
MUSSHOFF et al.	1974&	175					100	81	63	0
							I-IIIA		79	
							I-IIIB		60	
HNO-KLINIK			(I+II/III+IV.... p<0,05)							
TÜBINGEN	1984	29	--91--		---0--		--91--		---0--	
entspr. RYE										
			I+II/III....p=0,01							
HOPPE et al.	1978	51					50′	25′	17′	0′
LIPTON et al.	1971*		85							
PAPILLON	1974*	282	10-Jahre....I44.IIA44.IIB17						---1--	
WERF-MESSING	1974*	142					80	75	5	0
WONG et al.	1975*	83	I/II p=0,01				58	37		
"nach Peters"										
WANG	1969	40					75	36	0	
"TNM"			T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
HALAMA	1971	48	100	61	31	0	100	50	20	0

n = Primärtumor nodal
en = Primärtumor extranodal
*MUSSHOFF et al. 1974: maligne Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch
*WERF-MESSING 1974: dto
*LIPTON et al. 1971: dto
&MUSSHOFF et al. 1974: M.Hodgkin allgemein, nicht tonsillenspezifisch
*PAPILLON 1974: M.Hodgkin allgemein, nicht tonsillenspezifisch
*WONG wt al. 1975: maligne Lymphome des Waldeyerrings
′ = rezidivfreie überlebenszeiten
Stadieneinteilung nach Peters:
I = Begrenzung des Primärtumors auf Waldeyer'sche Ringstruktur
II = zusätzlich benachbarte HLK betroffen
III = Generalisierung

terscheiden sich die Prognosen der an verschiedenen Orten im HNO-Bereich entstandenen malignen Lymphome gleichen Stadiums nicht signifikant). In diese Richtung plädieren noch weitere in

übersicht 36 nicht angeführte Studien: DANCOT et al.1957, DUBOIS et al.1974, HOHL 1974, HYAMS 1978, LIPTON et al.1971, MUSSHOFF et al.1976, SHANMUGHAM 1978, YASUKOCHY et al.1974. Eine Generalisierung des Leidens (Stadium IV) wirkt sich lt. übersicht 36 verheerend aus (auch DUBOIS et al.1974). ENNUYER et al.1973 hält die Prognoseverschlechterung maligner Lymphome des oberen aerodigestiven Traktes mit zervikaler Adenopathie gegenüber solchen ohne für signifikant (p=0,05), ebenso die des bilateralen Zervikalbefalls gegnüber dem unilateralen (p=0,02); auch die schlechteren Aussichten bei Mitbeteiligung der unteren Halsregion sind nach ihm verglichen mit der Nichtbeteiligung signifikant (p=0,05).

Dagegen verschlechtert bei LINTNER et al.1967 das zusätzliche Vorhandensein tastbarer Lymphome ausschließlich am Hals die Krankheitsprognose nicht wesentlich; dies geht auch mit der eigenen Studie konform (Stadium I u.II).

Der Grad der lokalen Ausbreitung des Tonsillenprimärtumors fällt allein anscheinend prognostisch nicht so schwer ins Gewicht, selbst wenn diese über lymphatische Strukturen hinausreicht (ENNUYER et al.1972, MUSSHOFF 1974, SHANMUGHAM 1978, WANG 1969).

Das in der Studie überaus günstige Abschneiden der ersten beiden Stadien maligner Lymphome braucht nicht zu verwundern, denn auch ERBE et al.1974 betont dies bei lokalisierten, regionalen Erkrankungen allgemein und für Manifestationen am Waldeyerring im besonderen. Zu diesem Ergebnis kommt auch NELIS et al.1969, der die Lymphographie als wesentliche stadiumbestimmende Technik herausstellt.

MUSSHOFF et al.1976 macht in einer übersicht maligner Non-Hodgkin-Lymphome klar, daß außer dem Stadium auch die HistologieKlasse - nämlich ob niedrige oder hohe Malignität vorliegt - prognostisches Gewicht hat. SHANMUGHAM 1978 weist hingegen auf eine prognostische Belanglosigkeit der Histologie hin.

Nicht außer acht gelassen werden darf der Sachverhalt, daß ein Vorhandensein systemischer Symptome (B-Symptomatik) gegenüber einem Fehlen solcher (A-Symptomatik) auf die Heilungsaussichten mit von Bedeutung ist; dieser Meinung sind MUSSHOFF et al.1974, PAPILLON 1974 und WERF-MESSING 1974 bezüglich M.Hodg-

kin, was sich aber auch auf Non-Hodgkin-Lymphome übertragen läßt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß u.a. das Erkrankungsstadium nebst A/B-Symptomatik für die Prognose von ganz wesentlicher Bedeutung sind (MUSSHOFF et al.1974).

Rezidivierte Stadien / Prognose - Sarkome (Erg.vgl.S.116)

Zu diesem Punkt bietet sich keine Literatur an. Anhand der eigenen Ergebnisse wird aber die Ansicht obiger Autoren über relativ gute Aussichten niedriger Stadien nicht geschmälert.

2.4 Histologie

2.4.1 Ergebnisse

Wie Abb.23 veranschaulicht, wurde bei rund 75% aller Tonsillenmalignome, die in den Jahren 1970-1981 in der HNO-klinik der Universität Tübingen behandelt wurden, die histopathologische Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms gestellt. Mit rd.24 % aller Malignomfälle ist daran der verhornende Differenzierungs-Typus am stärksten beteiligt. Die anderen Differenzierungsgrade des Plattenepithelkarzinoms sind ziemlich homogen verteilt; so entfielen rd.

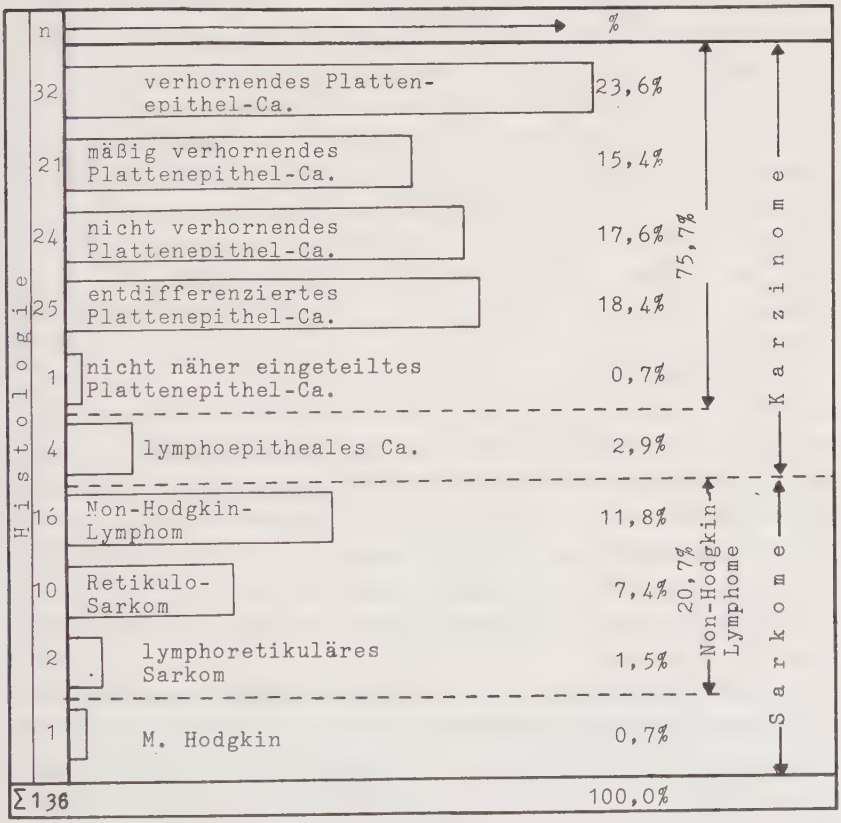


Abb.23 : Die Abbildung zeigt den absoluten und relativen Anteil der verschiedenen histopathologisch klassifizierten Tumoren an der Gesamtheit der im Beobachtungszeitraum behandelten Tonsillenmalignome.

15% aller Malignome auf den Typ eines mäßig verhornenden, rd.17% auf den eines nicht verhornenden und rd.18% auf den Typ eines entdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms. Lediglich bei 1 histopathologisch als Plattenepithelkarzinom erkannten Tumor (=0,7%) konnte nicht entschieden werden, welchem Differenzierungsgrad es zuzuteilen war.
Zur Klasse der Tonsillenkarzinome zählen noch weitere rd.3% aller Malignomfälle mit dem histopathologischen Bild eines lymphoepithelialen Karzinoms (Schmincke-Regaud-Karzinom).

Bei den Sarkomen war die Hodgkin'sche Krankheit mit 0,7% aller Tonsillenmalignome recht selten vertreten; sie wurde in dem solitär registrierten Fall pathologisch-anatomisch als lymphozytenarmer Typ eingestuft.
Die Non-Hodgkin-Lymphome (Abb.23 u.24a+b) wurden mit der jeweiligen aus den Krankenakten ersichtlichen histopathologischen Diagnose erfaßt. Da bei Diagnosestellung teils die Nomenklatur der früher üblichen deutschen Klassifikation (bis etwa 1973-74) und teils die der heutzutage geläufigsten (von Lennert verfochtenen) Kieler Klassifikation (angewandt in Tübingen etwa ab 1974) zugrundegelegt worden war, mußte auf eine Gliederung nach einheitlichen Kriterien verzichtet werden.
Nach der früheren deutschen Klassifikation sind eingeteilt die Retikulo-Sarkome (rd.7%) und die lymphoretikulären Sarkome (1,5%), nach der Kieler Klassifikation die malignen Non-Hodgkin-Lymphome (rd.12%). Alle 3 Sparten - maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Retikulo-Sarkome und lymphoretikuläre Sarkome - waren zu Non-Hodgkin-Lymphomen als histopathologischem Oberbegriff des Malignomtyps (rd.21%) zusammenzufassen.
In Abb.24a wurde versucht, die 28 Non-Hodgkin-Lymphome anhand ihrer pathologisch-anatomischen Diagnose - entsprechend der Kieler Klassifikation nach niedrigem und hohem Malignitätsgrad einzuteilen. Bei den von vornherein nach dieser Klassifikation differenzierten Non-Hodgkin-Lymphomen bereitete dies naturgemäß keine Schwierigkeiten. 10 Non-Hodgkin-Lymphome mit der Histologiebezeichnung Retikulosarkome konnten zwar nach-

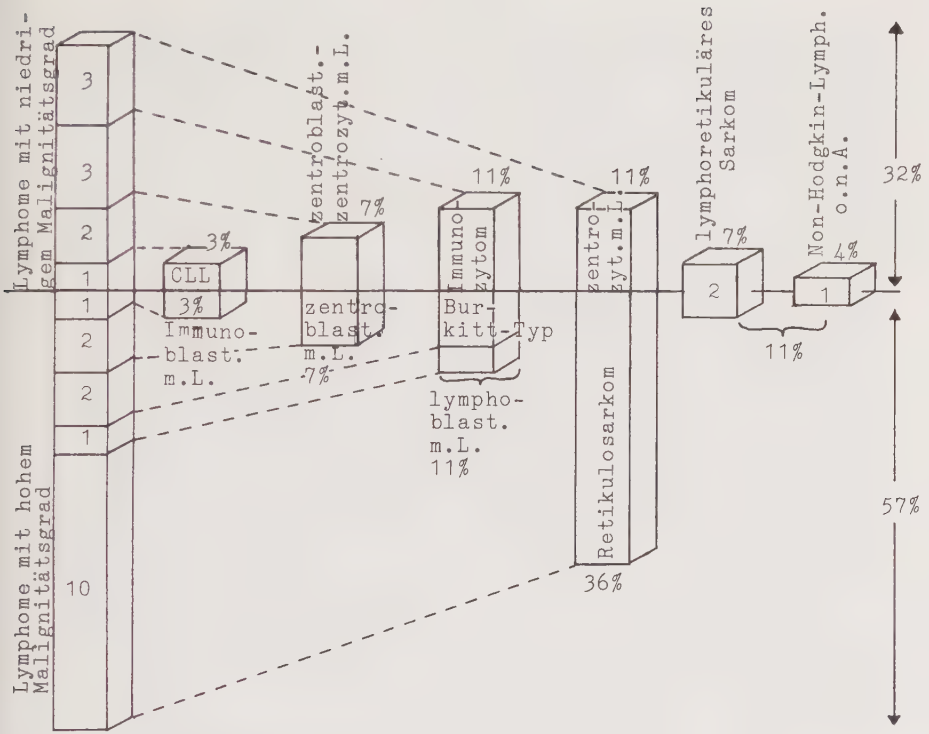


Abb.24a : Diese Darstellung zeigt die verschiedenen histopathologischen Diagnosen der Non-Hodgkin-Lymphome

träglich ebenfalls eindeutig als Lymphome von hohem Malignitätsgrad eingestuft werden, doch war eine Zuordnung zu einem speziell histopathologischen Bild der Kieler Klassifikation nicht mehr möglich; denn für die Bezeichnung Retikulosarkom kommen - bei hohem Malignitätsgrad - gemäß der neuen Einteilung sowohl immunoblastische als auch zentroblastische maligne Lymphome in Betracht. Überhaupt keinem Malignitätsgrad zuteilbar waren die beiden lymphoretikulären Sarkome, die kein eindeutiges Pendant i.d.Kieler Klassifikation besitzen sowie 1 Non-Hodgkin-Lymphom, bei dem man sich bei Diagnosestellung histopathologisch nicht genauer festlegen konnte.

Lt.Abb.24a wurde die pathologisch-anatomische Tumordiagnose eines hohen Malignitätsgrads mit 57% fast doppelt so oft gestellt wie solche mit niedrigem Malignitätsgrad (32%); 11% d.Non-Hodgkin-

Lymphome waren keinem Malignitätsgrad zuzuordnen. Nahmen bei niedrigem Malignitätsgrad das Immunozytom (=lymphoplasmazytoides malignes Lymphom) und das zentrozytische maligne Lymphom mit jeweils 11% der Non-Hodgkin-Lymphome ihrer Häufigkeit nach die Spitzenposition ein, nahm das früher als großfollikuläres Lymphoblastom (Brill-Symmers) bekannte zentroblastisch-zentrozytische Lymphom mit 7% eine Mittelstellung ein; dagegen war die chronisch lymphatische Leukämie (=CLL) mit 3 % der Non-Hodgkin-Fälle nur schwach vertreten - die CLL lag hier als aleukämische Form vor -.
Während bei hohem Malignitätsgrad nur 3% aller Non-Hodgkin-Lymphome zum immunoblastisch malignen Lymphom zählten, gehörten dem zentroblastischen malignen Lymphom 7% an und 11% dem lymphoblastisch malignen Lymphom (von insgesamt 3 Fällen leiteten sich 2 vom Burkitt-Typ ab, der 3. zeigte keine spezielleren Merkmale). Mit 36% in der Häufigkeit standen die Retikulosarkome an der Spitze - diese sind, sofern sie zum hohen Malignitätsgrad gehören, nach der Kieler Klassifikation nicht mehr als Unterklasse für sich aufzufassen, sondern, wie bereits erwähnt, entweder dem zentroblastischen oder immunoblastischen malignen Lymphomtyp zuzuordnen.

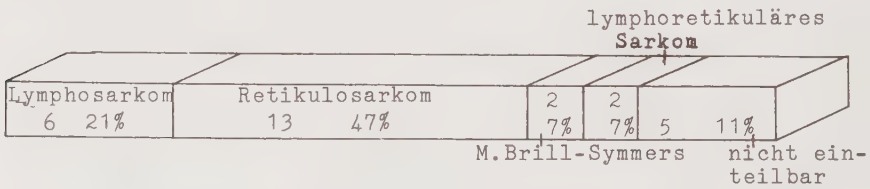


Abb.24b : Histopathologische Einteilung von NonHodgkin-Lymphomen nach der alten Klassifikation

Da sich die Kieler Klassifikation international noch nicht ganz durchgesetzt hat, geht Abb.24b auf die Verteilung der histopathologischen Diagnosen von Non-Hodgkin-Lymphomen nach der früheren Nomenklatur ein: Mit einem Anteil von 47% war das Retikulosarkom am häufigsten vertreten, gefolgt vom Lymphosarkom mit 21%. Morbus Brill-Symmers und lymphoretikuläres Sarkom lagen mit je 7% anteilmäßig gleich. Nicht in die alte Nomenklatur einzuordnen waren 3 Immunozytome, 1 chronisch

lymphatische Leukämie und 1 Non-Hodgkin-Lymphom ohne nähere Einteilung.

Abb. 25 beantwortet die Frage nach der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histopathologischen Befunde innerhalb der einzelnen Altersklassen. Um die Fallzahlen nicht zu sehr aufzusplittern wurden nur die Plattenepithelkarzinome mit ihren 4 verschiedenen Differenzierungsgraden und die Non-Hodgin-Lymphome insgesamt dargestellt. Der Kurvenverlauf, der die prozentualen Anteile der jeweiligen Tumorhistologie in den Altersklassen verbindet, weist einen deutlichen Häufigkeitsgipfel des verhornenden Plattenepithelkarzinoms in der Altersklasse zwischen 45 und 55 aus, das entdifferenzierte Plattenepithelkarzinom dagegen erst in der Altersklasse über 75 Jahre. Die nicht verhornenden und entdifferenzierten Plattenepithelkarzinome nehmen in den höheren Altersklassen anteilmäßig zu, die höher differenzierten hingegen ab.

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen waren die jüngeren Patienten (bis 45 Jahre) mit hohem Anteil vertreten. Das Minimum in der relativen Häufigkeit erreichten die Patienten zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr; mit zunehmendem Alter (ab 55 Jahre) stieg die relative Häufigkeit wieder an.

Trotz der nicht unerheblichen Unterschiede in der Altersverteilung ergab der durchgeführte Test (Testverfahren für Kontingenztafeln zur Prüfung der Unabhängigkeit zweier Merkmale) Unabhängigkeit zwischen Alter und Tumorhistologie. Bei Ausklammerung der Non-Hodgkin-Lymphome resultierte allein für die 4 Differenzierungsgrade des Plattenepithelkarzinoms auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ eine Prüfgröße $\chi^2 = 18,42$; kritisches Quantil $\chi^2_{n=12;0,95} = 21,0$.
Bei zusätzlicher Einbeziehung der Non-Hodgkin-Lymphome in den Test fiel das Ergebnis allerdings denkbar knapp aus (Prüfgröße $\chi^2 = 25,88$; Quantil $\chi^2_{n=16;0,95} = 26,3$).
Obwohl die Verhältnisse bei den Untergruppen der Non-Hodgkin-Lymphome ebenfalls interessierten, mußte auf eine weitere Aufteilung verzichtet werden, weil der Test mangels Fallzahl nicht sinnvoll gewesen wäre.

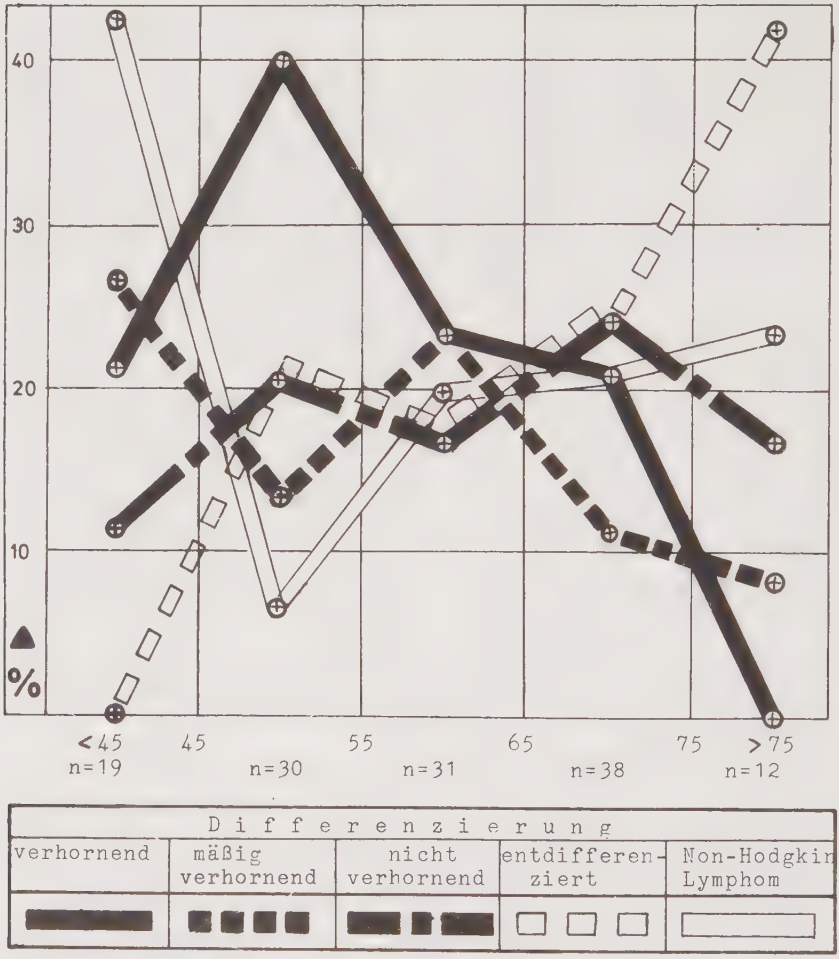


Abb.25 : Prozentualer Anteil der verschiedenen histopathologischen Befunde an den Besetzungszahlen der einzelnen Altersklassen - die Altersklassen unter 45 und über 75 Jahre sind wegen der geringen Fallzahl zu Randklassen zusammengefaßt -.

Die mangels Fallzahl in Abb.25 unberücksichtigt gebliebenen histopathologischen Diagnosen verteilten sich auf das Erkrankungsalter folgendermaßen:

	lymphoepith.-Ca.	Plattenepithel-Ca. o.n.A.	M.Hodgkin
Fallzahl	4	1	1
Alter (Jahre)	39,58,56,59	66	55

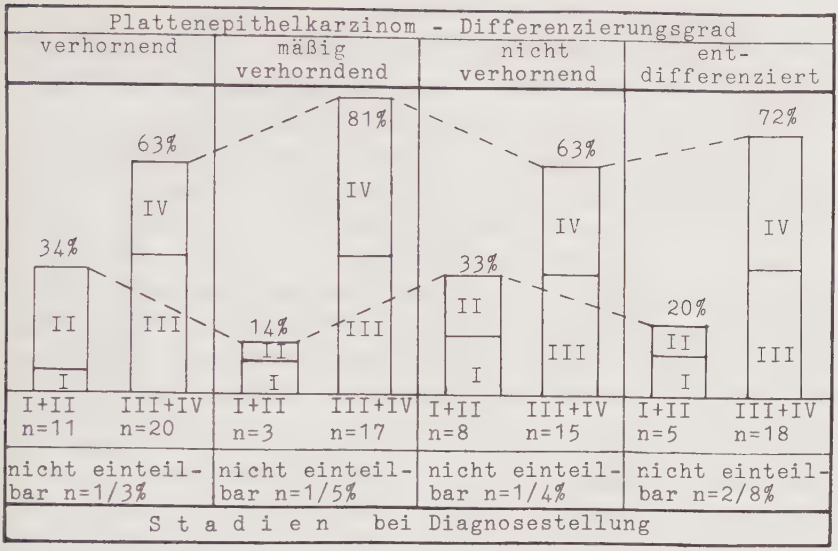


Abb.26 : Das Histogramm veranschaulicht die unterschiedlichen Anteile der Stadien I u.II bzw. III u.IV an den 4 Differenzierungstypen des Plattenepithelkarzinoms.

Abb.26 zeigt wie sich die Differenzierungsgrade des Plattenepithelkarzinoms auf die prätherapeutisch diagnostizierten Stadien verteilen. Um größere Fallzahlen zu erhalten, wurden die Stadien I u. II bzw. III u. IV zusammengefaßt. Bei den frühen Erkrankungsstadien I u.II zeigten sich verhornendes (34%) und nicht verhornendes (33%) Plattenepithelkarzinom am häufigsten, das mäßig verhornende (14%) und entdiffernzierte (20%) am seltensten. Umgekehrt verhält es sich dagegen bei den fortgeschrittenen Stadien III und IV (verhornend 65%, nicht verhornend 63%, mäßig verhornend 81%, entdifferenziert 72%). Dabei ist allerdings zu bemerken, daß anteilmäßig Stadium III bei allen Plattenepithelkarzinomen relativ konstant blieb, während die beschriebenen Unterschiede im wesentlichen von Stadium IV verursacht wurden. - Trotz der aufgezeigten Unterschiede ließ sich aber eine Abhängigkeit von Differenzierungsgrad des Plattenepithelkarzinoms und Stadium nicht verifizieren, denn auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ ergab sich Unabhängigkeit bei einer

Prüfgröße von χ^2=3,52 und einem Quantil von $\chi^2_{n=3;0,95}$=7,81.

Der Vollständigkeit halber sind die Häufigkeiten der Stadien I bis IV an den histopathologischen Befunden der Karzinomträger in Tab.33 - unter Einbeziehung der Tumorhistologien des lymphoepithelialen Karzinoms (Schminke-Regaud) - aufgeschlüsselt dargestellt. Mangels Fallzahl konnte letzterer

Tumor-histologie \ Stadium	I	II	III	IV	ohne Stad.	Σ n/%
verhornendes Plattenepithel-Ca.	2 6%	9 28%	12 38%	8 25%	1 3%	32 100%
mäßig verhornendes Plattenepithel-Ca.	2 10%	1 5%	8 38%	9 43%	1 5%	21 100%
nicht verhornendes Plattenepithel-Ca.	4 17%	4 17%	8 33%	7 29%	1 4%	24 100%
entdifferenziertes Plattenepithel-Ca.	3 12%	2 8%	9 36%	9 36%	2 8%	25 100%
lymphoepitheliales Ca.(Schminke-Regaud)	- -	- -	2 50%	2 50%	- -	4 100%
histol.nicht einteilbares Platten-Ep.-Ca	- -	- -	- -	1 100%	- -	1 100%
Σ	11	16	39	36	5	107

Tab.33 : Absolute und relative Häufigkeiten der Stadien I-IV bei den verschiedenen histopathologischen Diagnosen

Karzinomtyp, der sich ausschließlich mit höheren Stadien zeigte, nicht in den soeben angeführten Test auf Unabhängigkeit zwischen Histopathologie und Stadium mit einbezogen werden.

Die Anzahl der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt war viel zu gering (n=28), als daß die - nach der Kieler Klassifikation - 9 verschiedenen pathologisch-anatomischen Lymphomgruppen auf die gleiche Weise hätten verglichen werden können wie dies bei den verschiedenen Differenzierungsgraden der Plattenepithelkarzinome möglich war. Es erschien daher am sinnvollsten, die Häufigkeit der Stadien I-IV (Ann-Arbor) in Abhängigkeit vom Malignitätsgrad darzustellen, da ja die Kieler Klassifikation zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen von

niedrigem und hohem Malignitätsgrad unterscheidet (s.Abb.24a). Diese Gegenüberstellung von Malignitätsgrad und Stadium zeigt Abb.27a; auch hier mußten - wie bei den Plattenepithelkarzinomen (s.Abb.26) - die Stadien I ind II bzw. III u.IV zusammengefaßt werden, um größere Fallzahlen zu erhalten. Mit 67% lag der Anteil der Stadien I+II bei niedrigem Malignitätsgrad nur wenig niedriger als bei hohem (75%). Die fortgeschrittenen Stadien kamen bei niedrigem Malignitätsgrad noch mit 22 % vor (wobei Stadium III gar nicht vertreten war), und gingen bei den hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen auf 12% zurück. Die Signifikanzprüfung ergab wiederum Unabhängigkeit auf dem 5%-Niveau (Prüfgröße χ^2 =0,39; Quantil $\chi^2_{n=1;0,95}$=3,84).

Tab.34a gibt über den Zusammenhang von Stadium und Histopathologie nochmals einen Überblick unter Einbeziehung der solitär registrierten Hodgkin´schen Erkrankung, die als lymphozytenarmer Histologietyp eingestuft war.

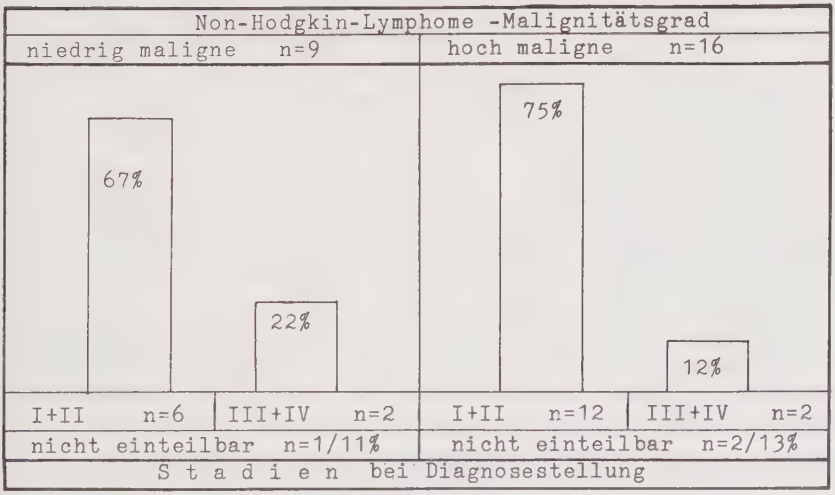


Abb.27a : Anteile der Stadien I und II bzw. III und IV (Ann-Arbor) an den beiden Malignitätsgraden der N o n - H o d g k i n - Lymphome

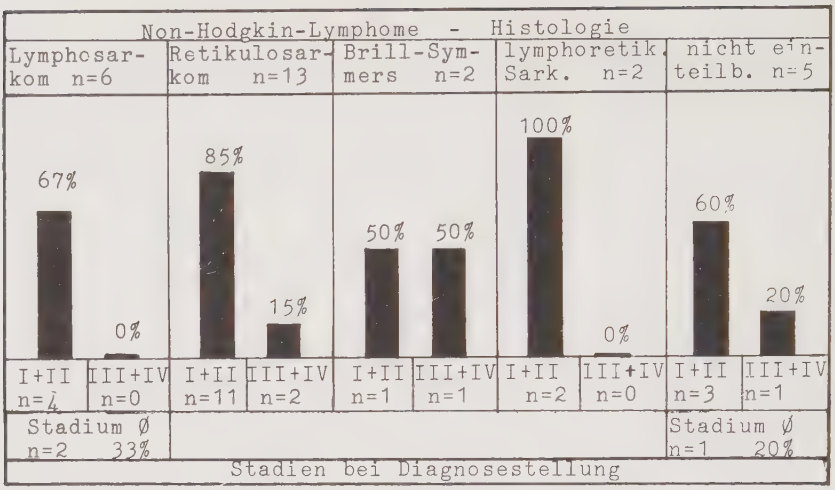


Abb.27b : Anteile der Stadien I/II bzw.III/IV an den histopathologischen Diagnosen gemäß der alten Nomenklatur - N o n - H o d g k i n - Lymphome

Stadium / Histologie	I	II	III	IV	ohne Stad.	Σ n/%
chron.lymphatische Leukämie-CLL	-	-	-	-	1 100%	1 100%
Immunozytom	2 67%	-	-	1 33%		3 100%
zentrozytisches malignes Lymphom	3 100%	-	-	-	-	3 100%
zentroblast.-zentrozyt.m.Lymphom	-	1 50%	-	1 50%	-	2 100%
zentroblastisches malignes Lymphom	1 50%	-	-	1 50%	-	2 100%
lymphoblastisches malignes Lymphom	2 67%	-	-	-	1 33%	3 100%
Immunoblastisches malignes Lymphom	1 100%	-	-	-	-	1 100%
Retikulo-Sarkom	5 50%	3 30%	1 10%	-	1 10%	10 100%
lymphoretikuläres Sarkom	2 100%	-	-	-	-	2 100%
Non-Hodgkin-Lymphom o.n.A.	-	1 100%	-	-	-	1 100%
M.Hodgkin - lymphozytenarm-	1 100%	-	-	-	-	1 100%
Σ n/%	17 59%	5 17%	1 4%	3 10%	3 10%	29 100%

Tab.34a : Absoluter und relativer Anteil der Stadien I-IV (Ann-Arbor) an den verschiedenen histopathologischen Diagnosen der registrierten Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen (Non-Hodgkin-Lymphome nach der Kieler Klassifikation eingeteilt)

Stadium / Histologie	I	II	III	IV	ohne Stad.	Σ n	Σ %
Lymphosarkom n= 6	4 67%	-	-	-	2 33%	6	100%
Retikulo-Sarkom n=13	8 61%	3 23%	1 8%	1 8%	-	13	100%
M.Brill-Symmers n= 2	-	1 50%	-	1 50%	-	2	100%
lymphoretikuläres Sarkom n= 2	2 100%	-	-	-	-	2	100%
übrige n= 5	2 40%	1 20%	-	1 20%	1 20%	5	100%
Σ n/%	16 57%	5 18%	1 4%	3 11%	3 10%	28	100%

Tab.34b : Absoluter und relativer Anteil der Stadien I-IV (Ann-Arbor-Klassifikation) an verschiedenen histopathologischen Diagnosen der N o n - H o d g k i n - L y m p h o m e entsprechend der alten Nomenklatur

Abb.27b verdeutlicht die Beziehung zwischen Krankheitsstadium (Ann-Arbor) und histopathologischer Diagnose der Non-Hodgkin-Lymphome gemäß der alten Nomenklatur. Nach dem Unabhängigkeitstest bestehen zwischen Lymphosarkom und Retikulo-Sarkom keine signifikanten Stadienverteilungsunterschiede (Prüfgröße $\chi^2=0,70$; Quantil $\chi^2_{1;0,95}=3,84$). Die übrigen histopathologischen Diagnosen haben wegen ihrer geringen Fallzahl in Bezug auf Verteilungsunterschiede keine Aussagekraft.
Tab.34b gibt einen nochmaligen Überblick über die Non-Hodgkin-Lymphome - eingeteilt nach der alten Nomenklatur - und ihre Stadienverteilung.

Wie Abb.28 und Tab.35 veranschaulichen, hatte das verhornende Plattenepithelkarzinom in 50% aller Fälle schon bei Diagnosestellung in die regionären Halslymphknoten metastasiert; dieser Anteil vergrößerte sich beim nicht verhornenden auf 58%, beim entdifferenzierten auf 60% und erreichte beim mäßig verhornenden Plattenepithelkarzinom mit 76% das Maximum. Bei statistischer Prüfung auf Unabhängigkeit zwischen Plattenepithelkarzinom-Differenzierungsgrad und Lymphknotenbefund (Kontingentstafel-Test) fand sich eine Prüfgröße $\chi^2=4,43$, die das kritische Quantil von $\chi^2_{n=3;0,95}=7,81$

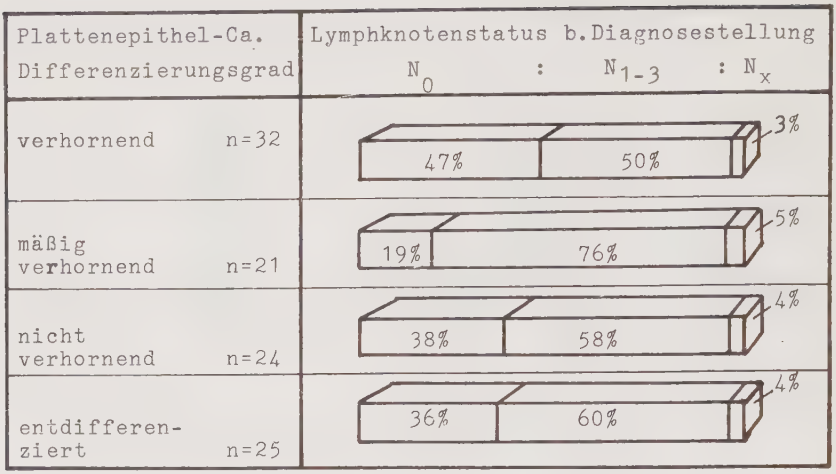


Abb.28 : Verhältnis von negativem (N_0) und positivem (N_{1-3}) und fragwürdigem (N_x) Halslymphknotenbefund bei Diagnosestellung - abhängig von Differenzierungsgrad des Plattenepithelkarzinoms

Karzinomtyp	N_0		N_{1-3}		N_x		n= Σ	%
verhornendes Plattenepithel-Ca.	15	47%	16	50%	1	3%	32	100%
mäßig verhornendes Plattenepithel-Ca.	4	19%	16	76%	1	5%	21	100%
nicht verhornendes Plattenepithel-Ca.	9	38%	14	58%	1	4%	24	100%
entdifferenziertes Plattenepithel-Ca.	9	36%	15	60%	1	4%	25	100%
lymphoepitheales Ca.(Schminke-Regaud)	2	50%	2	50%	-	-	4	100%
nicht näher defin. Plattenepithel-Ca.	-	-	1	100%	-	-	1	100%

Tab.35 : Zusammenhang zwischen den verschiedenen pathologisch-anatomischen Bildern der Tonsillenkarzinome und einem negativen, positiven oder fragwürdigen Halslymphknotenbefund bei Diagnosestellung

nicht erreichte. Die Hypothese, daß beide Merkmale von einander unabhängig sind, konnte damit nicht verworfen werden. Die lymphoepithelialen Karzinome waren wegen zu geringer Fallzahl (s.Tab.35)für einen statistischen Test nicht verwertbar.

Die Ausdehnung des Primärtumors bei Diagnosestellung, entsprechend der T-Kategorie des TNM-Systems, weist bei den karzinomatösen Tonsillenveränderungen keine Abhängigkeit vom histologischen Befund auf. 66% des verhornenden Plattenepithelkarzinoms besaßen einen T_1/T_2-, 34% einen T_3/T_4-Status. Mit abnehmendem Differenzierungsgrad veränderten sich diese beiden Anteile nur geringfügig (vgl.Tab.36). Auch hier haben die lymphoepithelialen Karzinome wegen zu geringer Fallzahl statistisch wenig Aussagekraft. Nicht in die T-Kategorie eingeteilt werden konnte 1 entdiffernziertes Plattenepithelkarzinom.

	Plattenepithel-Karzinom								lympho-epithel. Karzinom		nicht einteilbar [Pl.E.Ca.]	
	verhorn.		mäßig verhorn.		nicht verhorn.		entdif-ferenz.					
T_1/T_2	21	66%	12	57%	16	67%	16	64%	2	50%	1	100%
T_3/T_4	11	34%	9	43%	8	33%	8	32%	2	50%		
T_x		-		-		-	1	4%		-		-
Σ n=	32	100%	21	100%	24	100%	25	100%	4	100%	1	100%

Tab.36 : zeigt den Zusammenhang zwischen Größe des Primärtumors (T-Status) und histologischem Befund.
- K a r z i n o m e -
(Da (Non-) Hodgkin-Lymphome nicht nach der TNM-Klassifikation eingeteilt werden, sind sie hier nicht aufgeführt).

Die schon bei Diagnosestellung eruierten Fernmetastasen zeigten - wegen der geringen Fallzahl - statistisch zwar nicht signifikant aber doch tendenziös einen Bezug zum Differenzierungsgrad des Plattenepithelkarzinoms. So ließen sich alle 3 Fälle dem entdifferenzierten Plattenepithelkarzinom zuordnen. Sowohl bei den höher differenzierten Plattenepithelkarzinomen als auch beim lymphoepithelialen Karzinom wurden bei Diagnosestellung Fernmetastasen nicht diagnostiziert. Sie waren indes ausschließlich von Karzinomen ausgegangen, deren T- u.N-Status nicht sehr weit fortgeschritten war. Je 1 Fernmetastase war einem T_1N_0-, einem T_2N_0- und einem T_1N_1-Status zuzuordnen (s.Abb.12).

Tumorhistologie -Neoplasma-Typ-		Halsdrittel															
		oberes						mittleres						unteres						ohne näh. Angaben					
		1		2		3		1		2		3		1		2		3		1		2		3	
			%		%		%		%		%		%		%		%		%		%		%		%
verhornendes Pl.Ep.Ca.	n=32	11	35	-		-		2	6	-		-		-		-		-		3	10	1	3	1	3
mäßig verhorn. Pl.Ep.Ca.	n=21	14	67	-		1	5	2	9	-		-		1	5	-		-		-		-		1	5
nicht verhorn. Pl.Ep.Ca.	n=24	10	42	-		2	8	2	8	-		-		2	8	-		-		3	13	-		1	4
entdifferenz. Pl.Ep.Ca.	n=25	9	36	-		2	8	2	8	-		1	8	3	12	-		1	8	2	8	1	4	-	
nicht näher klassifiz.PECa.	n= 1	1	100	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
lymphoepith. Ca.	n= 4	1	25	-		-		-		-		-		-		-		-		1	25	-		-	
Non-Hodgkin-Lymph. niedr.Malign.-grad	n= 9	2	22	1	11	-		1	11	-		-		2	22	-		-		-		-		1	11
Non-Hodgkin-Lymph. hoher Malign.-grad	n=16	8	50	1	6	-		2	13	1	6	-		3	19	-		-		1	6	-		-	
Non-Hodgkin-Lymph. o.n.Diff.+ ly-ret.Sark.	n=3	2	67	-		1	33	-		-		1	33	1	33	-		-		-		-		-	
Morbus Hodgkin	n= 1	-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-		-	
Σ	n=136	58	43	2	1	6	4	11	8	1	1	2	1	12	9	-		1	1	10	7	2	1	4	3

Tab.37 : Absolute und relative Häufigkeiten der Halslymphknotenlokalisationen in Abhängigkeit von der histopathologischen Diagnose

1 = ipsilateral
2 = contralateral
3 = bilateral

Beim Vergleich der verschiedenen pathologisch-anatomischen Diagnosen erweckt es ein gewisses Interesse, die jeweiligen Häufigkeiten der Lokalisationen bei - zur Zeit der Diagnosestellung - regionärer Halslymphknotenmitbeteiligung einander gegenüberzustellen (zur Topographie siehe Abb.9).
Wie aus Tab.37 ersichtlich, wurden - unabhängig von der Tumorhistologie - die meisten regionären Halslymphknotenbeteiligungen im oberen Halsdrittel vorgefunden: Bei den Tonsillenkarzinomen in 48%, bei den malignen Lymphomen bzw.Sarkomen in 52% der jeweiligen Fallzahl.
Das voll ausdifferenzierte, also verhornende Plattenepithelkarzinom wies im oberen Halsdrittel mit 35% positivem Lymphknotenbefund in dieser Region etwas weniger häufig Halslymphknotenbeteiligung auf als die weniger ausdifferenzierten; hier schwankte der Anteil zwischen 44 und 72%, wobei der mäßig verhornende Differenzierungsgrad die Häufigkeitsspitze belegt.
Unter den Non-Hodgkin-Lymphomen waren im gleichen Areal bei den Histologien hohen Malignitätsgrades mit 56% Lymphknoten fast doppelt so häufig beteiligt wie bei denjenigen niedrigen Malignitätsgrades (33%).

Über die - verglichen mit dem Primärtumor - verschiedenseitige Halslymphknotenmitbeteiligung läßt sich bei sämtlichen histopathologischen Diagnosen die Feststellung treffen, daß die Tumorprogression bzw. Absiedlung jeweils die ipsilaterale Halsseite bevorzugte und das in allen Halsetagen. Weiterführende statistisch fundierte Beobachtungen konnten mangels Fallzahl nicht getroffen werden.

Tab.38a weist die absoluten und relativen Rezidivhäufigkeiten für die verschiedenen Differenzierungsgrade von Karzinomen aus. Die Anzahl der Lokalrezidive lag beim verhornenden Plattenepithelkarzinom mit 47% am höchsten, gefolgt vom mäßig verhornenden mit 38%. Stellt man die eben erwähnten Histologiearten den übrigen Typen des Plattenepithelkarzinoms gegenüber, so macht sich ein deutlicher Unterschied bemerkbar; das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom zeigte mit 20% und das entdifferenzierte mit 24% eine

		Rezidive								persistierender Tumor		Rezidivfrei	
		Lokal-	%	Hals-knoten	%	Fernmetastas.	%	ins-ges.	%		%		%
Plattenepith-Ca	verhornend n=32	15	47	8	25	1	3	24	75	3	9	8	25
	mäßig verhornend n=21	8	38	4	19	1	5	13	62	1	5	8	38
	nicht verhornend n=24	5	20	6	25	-	-	11	46	-	-	12	50
	entdifferenziert n=25	6	24	2	8	3	12	11	44	4	16	9	36
	nicht näher differenz. n= 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100
lymphoepithel. Karzinom n= 4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	100
Σ n=107		34	32	20	18	5	5	59	55	8	7	42	39

Tab.38a : Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahlen des jeweiligen Differenzierungstyps - K a r z i n o m e -

nur noch rund halb so hohe Lokalrezidivquote. Die Lokalrezidivhäufigkeit nahm also mit zunehmendem Differenzierungsgrad zu. Ein anderes Bild zeigte sich bei rezidivierenden Halslymphknoten. Hier lagen die Häufigkeiten beim verhornenden, beim mäßig verhornenden und beim nicht verhornenden Plattenepithelkarzinom etwa gleich hoch, um beim entdifferenzierten auf 8% abzusinken. Es fällt dabei auf, daß das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom im Gegensatz zu den anderen Histologieklassen häufiger Halsknoten- als Lokalrezidive zeigte. - Ein Vergleich der Häufigkeit von Fernmetastasen und persistierenden Karzinomen ist wegen zu geringer Fallzahlen nicht sinnvoll. Faßt man die Rezidivarten und Fernmetastasen zusammen, so wird deutlich sichtbar, daß bei abnehmendem Differenzierungsgrad auch die Rezidivhäufigkeit abnahm (von 75% auf 44%). Entsprechend nahm die relative Häufigkeit der rezidivfrei gebliebenen Patienten zu mit Ausnahme der Häufigkeit des entdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms; letzteres ist begründet durch den relativ hohen Anteil an persistierenden Tumoren bei diesem Differenzierungsgrad (16%).

Berücksichtigt man, daß ein Teil der Patienten sowohl ein

Malignitätsgrad	Histologie	Rezidive: Lokal-		Lymphknoten-Rezidive: zervikal		axillär		mediastinal		iliakal		Generalisierg. Leber, Knoch.		insges.		persistierende Lymphome		Rezidivfrei	
			%		%		%		%		%		%		%		%		%
niedrig	chr.lymph. Leukämie n= 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-
	Immunozytom n= 3	-	-	-	-	1	33	-	-	-	-	-	-	1	33	1	33	1	33
	zentrozyt. mal.Lymph. n= 3	1	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	33	-	-	2	66
	zentroblast.-zentrozyt.m.L. n= 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	50	1	50
	Σ niedrige Malignität n= 9	1	11	-	-	1	11	-	-	-	-	-	-	2	22	3	33	4	44
hoch	zentroblast. mal.Lymph. n= 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	50	1	50	-	-	1	50
	lymphoblast. mal.Lymph. n= 3	-	-	1	33	-	-	-	-	-	-	-	-	1	33	-	-	2	67
	Immunoblast. mal.Lymph. n= 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-
	Retikulo-Sarkom n=10	1	10	1	10	1	10	-	-	-	-	3	30	-	-	-	-	7	70
	Σ hohe Malignität n=16	1	6	2	13	1	6	-	-	-	-	1	6	5	31	1	6	10	63
unbekannt	lymphoretik. Sarkom n= 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	50	1	50	-	-	1	50
	Non-Hodgkin-Lymph. o.n.A. n= 1	1	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-
	übrige Non-Hodgkin-Lymph. n= 3	1	33	-	-	-	-	-	-	-	-	1	33	2	66	-	-	1	33
	M.Hodgkin-lymphozytenarm n= 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100
	alle (Non-) Hodgkinlymph.zus. n=29	3	10	2	7	2	7	-	-	-	-	2	7	9	31	4	14	16	55

Tab.38b : Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahl des jeweiligen histopathologischen Typs der H o d g k i n - und N o n - H o d g k i n l y m p h o m e

lokales als auch ein regionäres Rezidiv erlitt, dann ergab sich für das verhornende Plattenepithelkarzinom eine allgemeine Rezidivquote von 66%, für das mäßig verhornende von

52%, für das nicht verhornende von 42% und für das entdifferenzierte eine solche von 40%. Damit wird die Feststellung, daß bei abnehmendem Differenzierungsgrad eine Abnahme der Rezidivhäufigkeit zu verzeichnen war, auch von der Anzahl der beteiligten Patienten her bestätigt. Die Aussagekraft dieser Beobachtung dürfte jedoch begrenzt sein, weil eine größere Anzahl von Patienten der prognostisch ungünstigen Stadien III und IV wegen der nur kurzen Überlebenszeit ein Rezidiv nicht mehr erlebte.
Von den 4 lymphoepithelialen Karzinomen blieben alle rezidivfrei.

Histologie		Rezidive								persistierende Lymph.		Rezidivfrei	
		Lokal-		Lymphknoten- zervikal		axillär, mediastinal iliakal		Generalisierg. Leber Knoch.		ins. ges.					
			%		%		%		%		%		%		%
Lympho-Sarkom	n= 6	1	17	1	17	-	-	-	-	2	34	-	-	4	66
Retikulo-Sarkom	n=13	1	7	1	7	1	8	1	8	4	31	1	8	8	61
M.Brill-Symmers	n= 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	50	1	50
lymphoretikul.Sarkom	n= 2	-	-	-	-	-	-	1	50	1	50	-	-	1	50
übrige	n= 5	1	20	-	-	1	20	-	-	2	40	2	40	1	20
Σ	n=28	3	11	2	7	2	7	2	7	9	32	4	14	15	54

Tab.38c : Absolute und relative Häufigkeiten prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahlen des jeweiligen histopathologischen Typs der Non-Hodgkin-Lymphome gemäß der alten Nomenklatur

Die Vielfalt pathologisch-anatomischer Diagnosen bei den Non-Hodgkin-Lymphomen und die jeweilige äußerst geringe Besetzungszahl (siehe Tab.38b) machen statistisch relevante Aussagen über die Abhängigkeit der Rezidivquoten von der histopathologischen Einteilung praktisch unmöglich. Deshalb lag es nahe, größere Gruppen zu bilden, wobei die verschie-

denen histopathologischen Diagnosen - entsprechend der Kiel-Klassifikation - nach niedrigem u. hohem Malignitätsgrad eingeteilt wurden. Aber auch nach Zusammenfassung konnten bezüglich Rezidivquote und Rezidivart keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zwar fiel bei den beiden Malignitätsgruppen die Häufigkeit von persistierenden und rezidivfreien Lymphomen insofern unterschiedlich aus, als der hohe Malignitätsgrad - wider Erwarten - besser abschneidet. Dieses Ergebnis und die geringen Fallzahlen lassen aber eine statistisch relevante Aussage nicht zu.
Da es sich bei der Hodgkin'schen Erkrankung - wie bei den Non-Hodgkin-Lymphomen - um eine solche systemischer Art (RHS) handelt, wurden die Summenresultate aller malignen Lymphome in Tab.38b unten zusammengefaßt. Danach zeigten die malignen Tonsillenlymphome mit 10% etwa gleich häufig Lokalrezidive wie zervikale oder axilläre/mediastinale/iliakale Lymphknotenrezidive oder Generalisierungen in Leber und Knochenmark (jeweils 7%). Insgesamt ergab sich eine allgemeine Rezidivquote von 31%. Bei 14% persistierte die Erkrankung, während mit 55% die Mehrzahl der Fälle rezidivfrei blieb. Damit ist die relative Häufigkeit rezidivfreier Fälle bei malignen Lymphomen höher als bei Plattenepithelkarzinomen, wo lt. Tab.38a 39% rezidivfrei blieben.
Tab.38c zeigt die prognostisch relevanten Daten nach der alten Nomenklatur. Auch bei dieser Einteilung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den histopathologischen Subtypen aufgedeckt werden.

Tab.39 gibt Auskunft über die Verteilung der beiden Geschlechter auf die verschiedenen pathologisch-anatomischen Diagnosen. Es fällt auf, daß sich die Anzahl der Frauen mit abnehmendem Differenzierungsgrad des Plattenepithelkarzinoms von 8% auf 24% erhöht, um schließlich in der Klasse der malignen Lymphome (1 Hodgkin- u.28 Non-Hodgkin-Lymphome) mit 41% ihrer Gesamtzahl das Maximum zu ereichen. Dagegen ist bei den Männern mit abnehmendem Differenzierungsgrad eine kontinuierliche Abnahme von 31% auf 17% und ein Minimum von 15% in der Klasse der malignen Lymphome zu verzeichnen.

Mit einem Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ konnte die Hypothese, daß die Merkmale "Geschlecht" und "Histologie" voneinander unabhängig sind, verworfen werden (Prüfgröße $\chi^2 = 18,12$; kritisches Quantil $\chi^2_{n=4;0,95} = 9,49$).

Histologie \ Geschlecht	Frauen		Männer	
verhorn. Plattenepithel-Ca.	3	8%	29	31%
mäßig verh.Plattenepithel-Ca.	2	5%	19	20%
nicht verh.Plattenepithel-Ca.	8	22%	16	17%
entdiff.Plattenepithel-Ca.	9	24%	16	17%
(Non-) Hodgkin-Lymphome	15	41%	14	15%
Σ	37	100%	94	100%

Tab.39 : Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener histopathologischer Klassen des Tonsillenmalignoms jeweils auf männliche und weibliche Patienten bezogen. Wegen geringer Besetzungszahlen in beiden Geschlechtern (Männer und Frauen je 2) ist das lymphoepitheliale Karzinom nicht aufgeführt.

Hinsichtlich der Prognose lag der Verdacht nahe, daß - bei Männern und Frauen - bei jeweiliger Gegenüberstellung von Tonsillenkarzinomen und malignen Tonsillenlymphomen das Sterberisiko unterschiedlich ist. Wie aus Abb.29a zu entnehmen ist, lebten von den Männern 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn noch 40 % der Tonsillenkarzinompatienten, dagegen 83 % der Patienten mit malignem Tonsillenlymphom.

Der darauffolgende Logrank-Test zum Vergleich von Überlebenszeiten ergab bei Männern mit 95-%iger Wahrscheinlichkeit eine Verwerfung der Hypothese, daß "die Prognose bei Karzinompatienten und malignen Lymphomfällen gleich groß" ist (Prüfgröße $\chi^2 = 4,64$; Quantil $\chi^2_{0.95;1} = 3,84$).

Obgleich sich die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Frauen mit Tonsillenkarzinom mit 55 % immer noch deutlich von derjenigen der malignen Tonsillenlymphome mit 78 % abhob (siehe Abb.29b), konnte mangels Fallzahl die Hypothese "die Prognose ist bei Karzinom- und bei malignen Lymphom-

fällen gleich" nicht verworfen werden (Prüfgröße χ^2=0,62; Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=3,84).

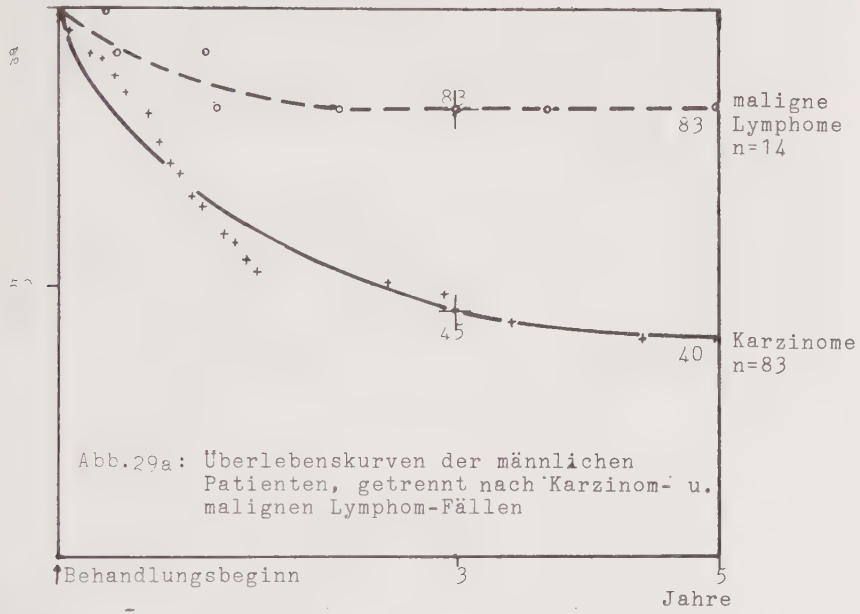


Abb.29a: Überlebenskurven der männlichen Patienten, getrennt nach Karzinom- u. malignen Lymphom-Fällen

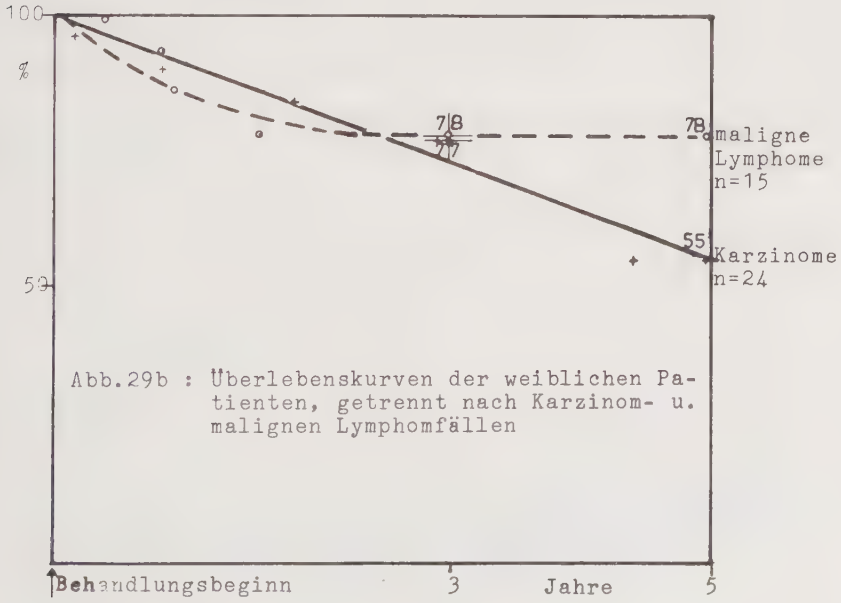


Abb.29b : Überlebenskurven der weiblichen Patienten, getrennt nach Karzinom- u. malignen Lymphomfällen

Von Interesse war auch, anhand statistischer Tests zu überprüfen, ob bei den Karzinom-Patienten allein ein signifikanter geschlechtsbezogener Unterschied hinsichtlich der Prognose besteht. Der entsprechende Verdacht ließ sich allerdings nicht erhärten (Prüfgröße $\chi^2 = 3,76$; Quantil $\chi^2_{0,95;1} = 3,84$); das gleiche gilt im übrigen auch für die Gruppe der malignen Lymphome.

Die Prognosen der einzelnen Differenzierungsgrade des Tonsillenkarzinoms sind aus den Abb.30a u.b und Tab.40 ablesbar. Danach fiel die 5-Jahresüberlebensrate beim lymphoepithelialen Karzinom (100%), beim nicht verhornenden Plattenepithelkarzinom (59%) und beim entdifferenzierten Pl.E.K.(42%) am günstigsten aus, beim verhornenden (37%) und mäßig verhornenden (34%) am schlechtesten. Beim Plattenepithelkarzinom fällt auf, daß die gut ausdifferenzierten Typen schlechter abschneiden als die weniger ausdifferenzierten.
Lt. Tab.40 ergaben die durchgeführten Logrank-Tests keinen signifikanten Unterschied zwischen dem verhornenden und dem mäßig verhornenden sowie zwischen dem nicht verhornenden und dem entdifferenzierten Plattenepithelkarzinom. Dagegen zeigte sich eine Signifikanz bei einer Gegenüberstellung der jeweils zusammengefaßten beiden Gruppen.

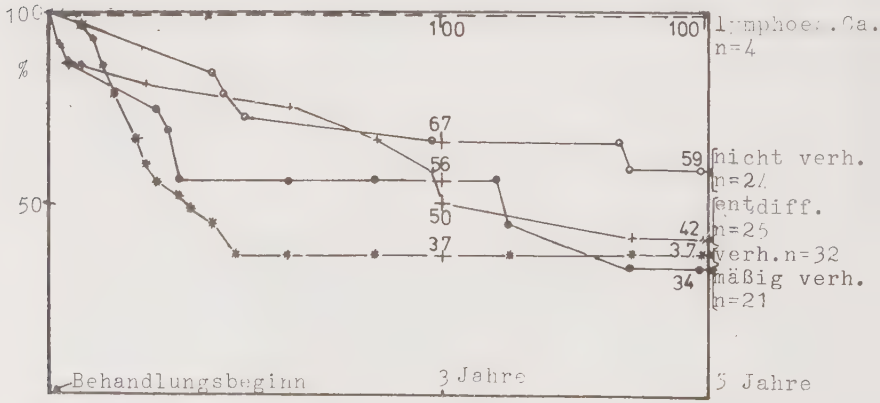


Abb.30a : Überlebenskurven der im Bereich der Tonsille lokalisierten Karzinome in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

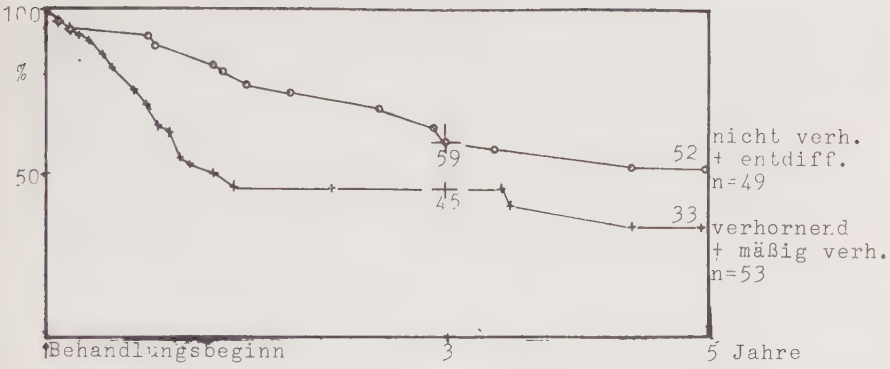


Abb.30b : Überlebenskurven der relativ gut (verhornend und mäßig verhornend) und der weniger gut (nicht verhornend und entdifferenziert) ausdifferenzierten Plattenepithelkarzinome

Histologie \ Prognose		Überlebensrate 3 Jahre %	Rang	5 Jahre %	Rang		Prüfgröße χ^2 [Quantil: $\chi^2_{0,95;1;}$=3,84]
Plattenepithel-Karzinom	verhornend mäßig n=32	37%	5	37%	4	33%	0,65
	verhornend nicht n=21	56%	3	34%	5		5,39
	verhornend entdifferenziert n=24	67%	2	59%	2	52%	0,88
	insgesamt n=102	51%	-	42%	-		
lymphoepitheliales Karzinom n= 4		100%	1	100%	1		1,74

Tab.40 : 3- bzw. 5-Jahresüberlebensraten bezogen auf den jeweiligen histopathologischen Befund bei K a r z i n o m e n

Stellt man die Summe aller Plattenepithelkarzinome dem lymphoepithelialen Karzinom gegenüber, muß man feststellen, daß der zwischen beiden Überlebensraten bestehende große Unterschied (42% und 100%) sich nicht signifikant bestätigen läßt. Dies dürfte auf die geringe Fallzahl beim lymphoepithelialen Karzinom (n=4) und die Tatsache zurückzuführen sein, daß bei diesem Karzinom innerhalb 5 Monaten nach Behandlungsbeginn 2 Patienten (=50%) aus der Beobachtung ausschieden.

Die Rezidivüberlebenskurven in Abb.31 zeigen einen für das verhornende, mäßig verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinom nahezu identischen Verlauf. Nur noch 13% des verhornenden bzw. nicht verhornenden Differenzierungsgrades und 12 % des mäßig verhornenden überlebten 3 bzw.5 Jahre. Diese Werte verdeutlichen, wie sehr die Prognose dieser histopathologischen Diagnosefälle durch Rezidive beeinflußt wurde. Im Vergleich zu Abb.30a hat sie sich beim verhornenden und mäßig verhornenden Typ erheblich verschlechtert, beim nichtverhornenden ist die Verschlechterung eklatant. Die Prognose des entdifferenzierten Typs verschlechtert sich demgegenüber nur geringfügig und weist damit den günstigsten Verlauf der Rezidivüberlebenskurven auf.Ein Logrank-Test, bei dem das -prognostisch am besten abschneidende - entdifferenzierte Plattenepithel-Ca. der Gesamtheit der übrigen Plattenepithel-Ca. gegenübergestellt wurde, konnte auf dem 5%-Niveau den unterschiedlichen Kurvenverlauf stastistisch nicht untermauern (Prüfgröße χ^2=2,81); kritisches Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=3,84). Es darf hier aber auch nicht unerwähnt bleiben, daß die Fallzahlen relativ gering und die histopathologischen Klassen hinsichtlich Rezidivart inhomogen zusammengesetzt sind;deshalb ist bei der Beurteilung dieser Überlebenskurven Zurückhaltung am Platze.

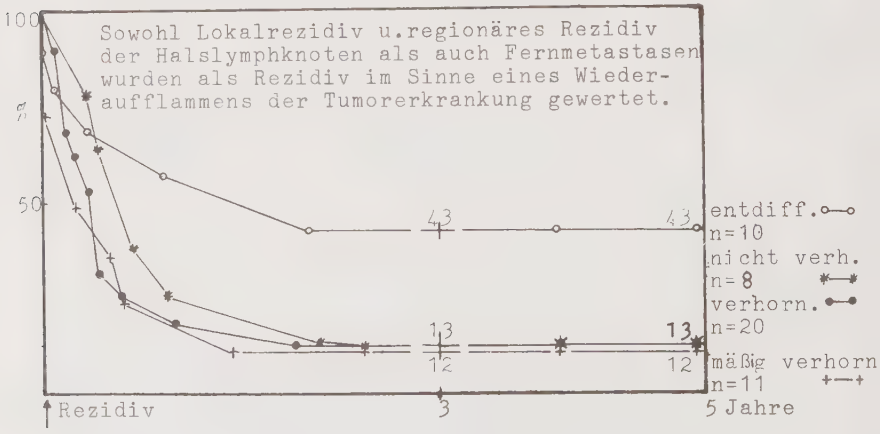


Abb.31 : Überlebenskurven nach erfolgtem Rezidiv für die verschiedenen Differenzierungsgrade des Plattenepithel - K a r z i n o m s .

Die sich für die Non-Hodgkin-Lymphome ergebenden prognostischen Eckdaten verdeutlichen Abb.32a und Tab.41a. Eine hohe Überlebensrate deutet sich bei einer Zusammenfassung aller Non-Hodgkin-Lymphome an: 79% leben länger als 3 bzw. 5 Jahre. Die Berechnung einer Überlebenskurve für jede einzelne histopathologische Non-Hodgkin-Lymphom-Klasse war wegen der durch die Aufsplitterung zu erwartenden geringen Fallzahl nicht zweckmäßig bzw.überhaupt nicht möglich. Es wurde deshalb lediglich - entsprechend der Kiel-Klassifiaktion - zwischen niedrigem und hohem Malignitätsgrad unterschieden.

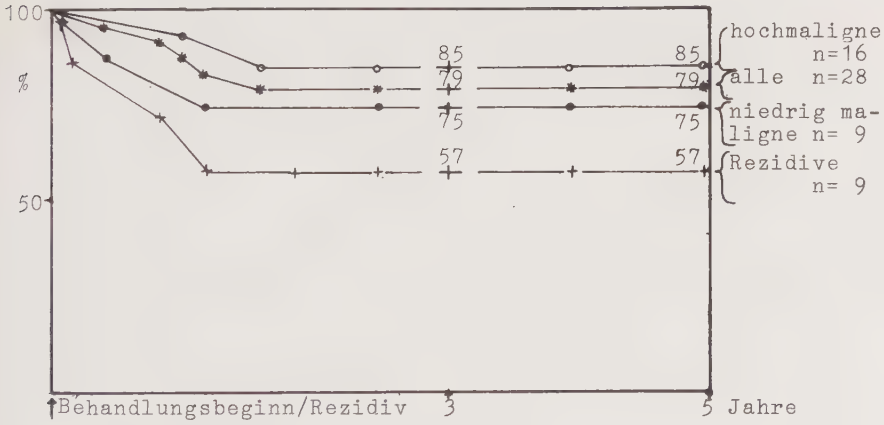


Abb.32a : Überlebenskurven für Non-Hodgkin-Lymphome:

1. getrennt nach niedrigem und hohem Malignitätsgrad - entsprechend der Kiel-Klassifikation -,
2. alle Non-Hodgkin-Lymphome gemeinsam unter Mitberücksichtigung der 3 Fälle, die nach Malignitätsgrad nicht einteilbar waren (2 lymphoretikuläre Sarkome und 1 Non-HodgkinLymphom ohne näher bekannte Histopathologie),
3. alle Rezidivfälle (sowohl Lokalrezidiv und Lymphknotenrezidiv als auch Generalisierung wurden als Rezidiv im Sinne eines Wiederaufflammens der Tumorerkrankung gewertet).

Von den niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen lebten 75% länger als 3 bzw. 5 Jahre, bei den hochmalignen belief sich die Überlebensrate auf 85%. Dazu muß allerdings gesagt werden, daß der niedrig maligne Typ häufiger die fortgeschrit-

Non-Hodgkin-Lymphome	Überlebensrate 3 Jahre	5 Jahre	Prüfgröße χ^2 [Quantil: $\chi^2_{0,95;1;}=3,84$]
niedrig maligne n= 9	75%	75%	)
hoch maligne n=16	85%	85%	) 0,59
alle Non-Hodgkin-L. zus. n=28	79%	79%	

Tab.41a : Überlebensraten der Non-Hodgkin-Lymphome

tenen Stadien III und IV aufwies als der hochmaligne (vgl. Abb.27a). Aussagen über signifikante Unterschiede können, wie sich aus dem durchgeführten Logrank-Test ergab (siehe letzte Spalte von Tab.41a) aus diesen Ergebnissen nicht hergeleitet werden.

In einer besonderen Überlebenskurve sind in Abb.32a 9 Non-Hodgkin-Lymphome, die irgendwann während des Krankheitsverlaufs Rezidive gezeigt haben, dargestellt. Danach verschlechtert sich die Überlebensrate nach erfolgtem Rezidiv auf 57%.

In Abb.32b und Tab.41b wurden die Non-Hodgkin-Lymphome nach der alten histopathologischen Klassifikation eingeteilt; die am schwächsten besetzten Gruppen sind hier zusammengefaßt. Auch hier stellten sich lt. Tab.41b keine signifikant unterschiedlichen Prognosen heraus.-Der einzige Patient mit M.Hodgkin hatte eine zensierte Überlebenszeit von 39 Monaten.

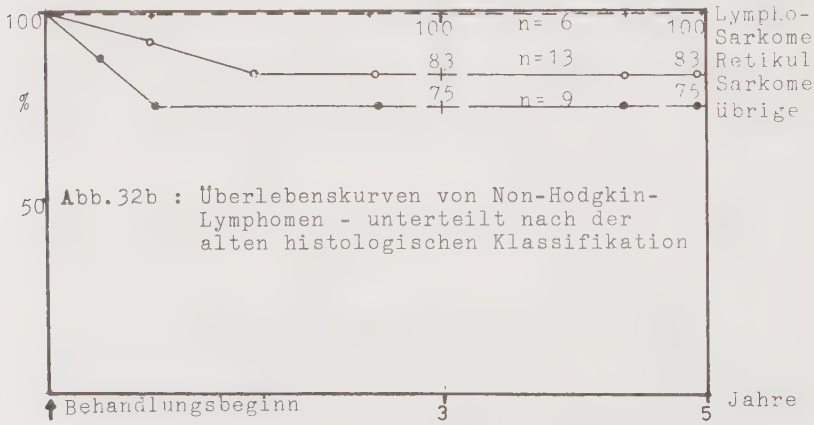


Abb.32b : Überlebenskurven von Non-Hodgkin-Lymphomen - unterteilt nach der alten histologischen Klassifikation

Non-Hodgkin-Lymphome		Überlebensrate 3 Jahre	5 Jahre	Logrank-Test -Prüfgröße- (Quantil: 0,95;1;=3,84
Lymphosarkome	n= 6	100%	100%	) 0,68
Retikulosarkome	n=13	83%	83%	)
übrige	n= 9	75%	75%	1,47
davon				
M.Brill-Symmers	n= 2	100%	100%	
lymphoretikuläres Sarkom	n= 2	50%	50%	
nicht einteilbar	n= 5	80%	80%	
alle Non-Hodgkin-L. zus.	n=28	79%	79%	

Tab.41b : Überlebensraten der Non-Hodgkin-Lymphome - gruppiert nach der alten histologischen Klassifikation -

In Abb.33 ist die Überlebenskurve des Plattenepithel-Ca. -als typischem Vertreter für Tonsillenkarzinome - derjenigen des malignen Lymphoms - als Vertreter für Tonsillensarkome - gegenübergestellt. Dabei wurde dem Plattenepithel-Ca.wieder der eine Fall zugewiesen, bei dem der Differenzierungsgrad offen geblieben war (deshalb n=103); die Klasse der malignen Lymphome setzte sich zusammen aus 28 Non-Hodgkin-Lymphomen und dem diesen in seinem Wesen doch recht nahe stehenden Morbus Hodgkin (lymphozytenarme Form=Hodgkin-Sarkom). Während 80% der Tonsillensarkome (=Gruppe der malignen Lymphome) 3 Jahre überlebten, war dies nur bei 51% der Tonsillenkarzinome (=Gruppe der Plattenepithel-Ca.) der Fall. Nach 5 Jahren konnten die Tonsillensarkome immer noch 80% Überlebende, die Tonsillenkarzinome dagegen nur noch 42% verbuchen. Der Logrank-Test zum Vergleich von Überlebenszeiten untermauerte statistisch auf dem 5%-Niveau den zwischen beiden Kurven bestehenden Unterschied (Prüfgröße χ^2=7,70; kritisches Quantil: $\chi^2_{0,95;1}$=3,84).

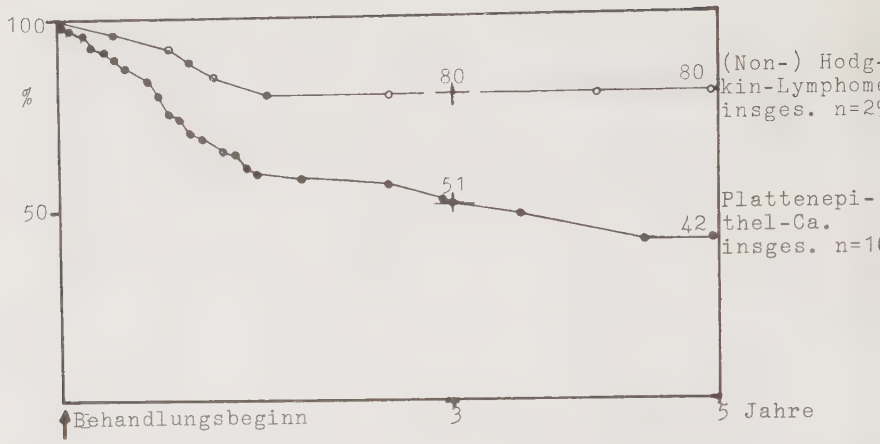


Abb.33 zeigt die Überlebenskurven der beiden - das Wesen der Erkrankung ganz erheblich beeinflussenden - histopathologischen Oberbegriffe:

Plattenepithelkarzinome als Vertreter der Karzinome, und

(Non-) Hodgkin-Lymphome als Vertreter der Sarkome.

2.4.2 Diskussion der Ergebnisse

Histopathologische Diagnosen (Erg.vgl.S.147-151)

Biopsie und histologische Untersuchung sind wieder einmal mehr die wichtigsten Elemente für die Diagnose von Krebs auch im Tonsillenareal (BERTELLI et al.1970). Hierbei treten aber nicht unerhebliche Schwierigkeiten hinsichtlich histologischem Endergebnis auf:

1. Ein und derselbe Tumor kann in seinen Anteilen unterschiedlich ausdifferenziert sein, so daß die Feingewebsdiagnose davon abhängt, wie repräsentativ die Biopsie für das Malignom ist (CHEN et al.1975; HYAMS 1978);
2. soll die histologische Diagnose anhand eines zu sparsam gewonnenen Gewebsstücks (z.B. Zangenbiopsie) gestellt werden, kann der Pathologe fast unmöglich undifferenzierte Karzinome von Sarkomen unterscheiden, sogar das maligne Melanom kann dann mit diesen beiden Tumoren verwechselt werden (LARSEN et al.1972);
3. trotzdem die Kriterien für die histologische Klassifizierung eindeutig niedergelegt sind, können sich verschiedene Pathologen über das gleiche Präparat uneins sein; dies weist auf einen gewissen Subjektivitätsgrad hin, der dem Pathologenurteil anhaftet (HYAMS 1978; KUP et al.1972; PEREZ et al.1970); lt. HYAMS 1978 liegt das Dilemma des Pathologen darin, zwischen schlecht ausdifferenzierten Karzinomen und Non-Hodgkin-Lymphomen zu unterscheiden; auch scheint es fraglich zu sein, ob bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden der gleichen Biopsie jeweils der Grundsatz befolgt wird, die am wenigsten ausdifferenzierte Region zur Beurteilung heranzuziehen, wie dies CHEN et al.1975 fordert.

De facto sollte das Ziel eines Biopsieeingriffs die Gewinnung eines möglichst großen Gewebsstücks sein; im Tonsillenbereich bietet sich die (Tumor-) Tonsillektomie an.

All diese Sachverhalte sind bei der Häufigkeitsbeurteilung von Histologietypen mit zu berücksichtigen einschließlich der Tatsache, daß sich in den Endergebnissen der einzelnen Studien immer jeweils die Art der berichtenden Klinik niederschlägt (KUP et al.1972); so sind z.B. in radiologischen Einrichtungen Sarkome besonders konzentriert (Beispiel: LINTNER et al.1967 in übersicht 37). Auch hängt es wesentlich davon ab, ob ein allgemeines Krankenhaus oder ein großes Krebszentrum berichtet, da der Laryngologe in letzterem wohl häufiger Sarkome sieht, weil in ersterem viele dieser Fälle in eine intern-medizinische Ab-

teilung eingewiesen werden (WEY 1968).

Demnach hat man in den meisten Studien mit selektiertem Krankenmaterial zu rechnen, da - wie es DÖHMKE 1976 ausdrückt - Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit, welche für einen verläßlichen Vergleich nötig sind, so gut wie nie vorliegen.

Nur mit Zurückhaltung dürfen daher Häufigkeitsbeteilungen histologischer Diagnosen miteinander verglichen werden.

Wie die eigene Studie spricht sich die Mehrheit der Veröffentlichungen in übersicht 37 für ein deutliches überwiegen von Karzinomen gegenüber Sarkomen aus. Dieser Meinung schließen sich auch KUHN et al.1980 und WEY et al.1978 an, wobei ersterer seine Ansicht auf den gesamten Waldeyerring ausdehnt.

Aus den eingangs erwähnten Gründen gestaltet sich der Vergleich gesehener histologischer Ausdifferenzierungen auf Literaturebene infolge sich bietender Uneinigkeit als überaus schwierig (übersichten 38-41). Eine generelle übereinstimmung von Neoplasietypen im Mandelbereich scheint auf Literaturebene nicht besonders hoch zu sein (SCANLON et al.1967).

Karzinome: (Erg.vgl.S.147-148)

Die häufigste histologische Entität unter den Karzinomen und den Malignomen überhaupt ist die Gruppe der Plattenepithelkarzinome; darin stimmen noch viele Autoren mit der eigenen Studie überein (übersicht 38+39, darüberhinaus CONCANNON 1971, FAYOS et al.1972, FLETCHER et al.1967, KUP et al.1972, NEAL et al. 1973, PEREZ et al.1970, SUH et al.1974, TAPLEY et al.1959).

Viel uneinheitlicher sind die Literaturangaben über die histologische Feindifferenzierung von Plattenepithelkarzinomen. Die Verteilung der Reifegrade zeigt wenig übereinstimmung zwischen den einzelnen Autoren (auch KUP et al.1972). Nach den übersichten 38+39 läßt sich nicht ohne weiteres sagen, ob gut differenzierte Plattenepithelkarzinome eindeutig häufiger sind als schlecht differenzierte oder umgekehrt. PEREZ et al.1970 hält aufgrund der tiefgreifenden Uneinigkeit von Institution zu Institution bei der Bestimmung karzinomatöser Feingewebsdifferenzierung einen Vergleich verschiedener Studien für "wahrscheinlich bedeutungslos".

Vorsichtig deutet BARRS et al.1979 an, daß die früher gül-

Übersicht 37

Verhältnis Karzinome/Sarkome		Pat. zahl n	Histopatholog. Familie Karzinome abs.	%	Sarkome abs.	%	Relation Ca:Sa
BAKER et al.	1965	66		92		8	11:1
BERTELLI et al.	1970	267	224	84	43	16	5:1
BOCKMÜHL et al.	1967	531	314	59	217	41	3:2
DAS et al.	1975	25	24	96	1	4	24:1
DIETZ et al.	1979	125	82	66	35	28	2:1
HYAMS	1977	1535	1115	73	254	17	4:1
KRÄNZL et al.	1976	31	29	94	1	3	29:1
KUP et al.	1972	46		67		33	2:1
SCANLON et al.	1967	131	102	78	29	22	4:1
SEEBER	1964	42	32	76	10	24	3:1
WEY	1968	61	55	90	6	10	9:1
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	136	107	79	29	21	4:1
KONECNY et al.	1975	169	77	46	80	47	1:1
LINTNER et al.	1967	46	25	54	21	46	1:1
SCHREYER et al.	1969	49	26	53	23	47	1:1

tige Meinung, welche Tonsillenarealkarzinome für hoch anaplastisch hielt - wie FLETCHER et al.1967 noch konstatiert - heutzutage obsolet sei. Dem pflichten auch DOYLE et al. 1978 und HUET et al.1957 bei. Auch in der eigenen Studie bilden höher differenzierte Plattenepithelkarzinome gegenüber den anderen eine Mehrheit (übersicht 38+39).

Lymphoepitheliom und übergangszellkarzinom (= Transitial-cell-Ca.) stellen Gewebsdifferenzierungen dar, über deren Zuordnumg sich die Literatur zumindest früher uneins war. So stuft BAKER et al.1965 erstere noch in die Gruppe maligner Lymphome ein. In den letzten Jahren wird das Lymphoepitheliom aber in die Rubrik der Karzinome mit eingeschlossen, weil es als undifferenzierte Variante des Plattenepithelkarzinoms betrachtet wird (CHEN et al.1975, MATAR et al.1973, SHUKOVSKY et al.1973); auch STEWART bei HYAMS 1977 betrachtet diesen Tumor als ein wenig differenziertes, nicht verhornendes epidermoides (Platten-) Karzinom, das in einem benignen lymphozytischen Stroma wächst, und weniger als eine mögliche Form von Lymphom oder Sarkom. Lt. HYAMS 1978 unterstützen elektronenmikroskopische Untersuchungen diese Definition. Außerdem stimmen die Pathologen heutzutage

Übersicht 38

Prozentzahlen beziehen ich jeweils auf Patientenkollektive, die sowohl Karzinome als auch Sarkome beinhalten:

Histopathologie Karzinome	Pat.-zahl n	alle Angaben in Prozent									
		Pl.Epith.Ca.				übrige Carcinome					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ALTH et al. 1976	469*	38		26		1/2	2	1/5		1/5	1/5
BAKER et al. 1965	66*	------92------									
BERTELLI et al. 1970	267*	------76------				2		1/3			5
BOCKMÜHL et al. 1967	531*	----------84----------									
DAS et al. 1975	25*	----------59----------									
DIETZ et al. 1979	125*	------92------					4				
HYAMS 1977	1535*	37		23			9	1		1	
KONECNY et al. 1975	169*	------72------						1	1		
KRANZL et al. 1976	31*	------38------									
KUP et al. 1972	46*	------90------					3				
LINTNER et al. 1967	46*	----------67----------									
SCANLON et al. 1967	131*	------50------					4				
SCHREYER et al. 1969	49*	--63---				1	13				
SEEBER 1964	42*	------49------					2				2
WEY 1968	61*	------72------				3					25
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	136*	62		21							4
		------76------									
		24	15	18	18		3				

* = Malignome
1-4 = Plattenepithelkarzinome
1 = verhornend
2 = mäßig verhornend
3 = nicht verhornend
4 = entdifferenziert
5 = übergangszellkarzinom
6 = Lymphoepitheliales Karzinom (Schmincke-Regaud)
7 = Adenokarzinom
8 = Adenoidzystisches Karzinom
9 = Mukoepidermoid-Tumor
10 = Anaplastisches Karzinom

Übersicht 39

Prozentzahlen beziehen sich auf Patientenkollektive, die ausschließlich Karzinome beinhalten:

Histopathologie Karzinome	Pat.-zahl n	alle Angaben in Prozent Pl.Epith.Ca. 1	2	3	4	übrige Carcinome 5	6	7	8	9	10
BARRS et al. 1979	145	2	--89--		9						
CHEN et al. 1975	123	32	49	--23--			2				4
EDSTRÖM et al. 1978	37	--30--		--57--		5					
FLEMING et al. 1976	65	36	18	35	11						
FLETCHER et al.1966	89	--66--									
FLETCHER et al.1967	102	--26--		--50--			7				
MANTRAVADI et al. 1978	117	27	47		25						
MATAR et al. 1973	41	------83------					17				
PEREZ et al. 1976	161	12	54	30	2		2				
SHUKOVSKY et al1973	129						9				
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	107	x)1 30	20	22	23		4				

1-4 = Plattenepithelkarzinome
1 = verhornend
2 = mäßig verhornend
3 = nicht verhornend
4 = entdifferenziert
5 = übergangszellkarzinom
6 = Lymphoepitheliales Karzinom (Schmincke-Regaud)
7 = Adenokarzinom
8 = Adenoidzystisches Karzinom
9 = Mukoepidermoid-Tumor
10 = Anaplastisches Karzinom

x) Plattenepithel-Ca. o. n. A.

nach FLETCHER et al.1967 in diesem Punkt überein. Ebenso verkörpert das übergangszellkarzinom in den Augen STEWART's bei HYAMS 1978 nur ein Plattenepithelkarzinom ohne sichtbare lichtmikroskopische Keratinbildung. Eine solche Simplifizierung der ohnehin schon hinreichend komplizierten Mandeltumorhistologie ist zu begrüßen (HYAMS 1978). Trotzdem stellt es die allgemeine Praktik vieler Autoren dar, unter Anerkennung der eben gemach-

ten Ausführungen Lymphoepitheliom und übergangskarzinom vom Plattenepithelkarzinom abzutrennen und gesondert aufzuführen, wie dies in der eigenen Studie auch praktiziert wurde (übersichten 38 + 39). Ein solches Vorgehen erscheint sinnvoll, betrachtet man die Aussage von CALAMEL et al.1967, daß ungeachtet der Ansicht, ob diese Tumoren den Plattenepithelkarzinomen zugerechnet werden oder als separate Karzinomentität gelten, sie sich therapeutisch und prognostisch von anderen Tonsillenkarzinomen unterscheiden.

Verfährt man auf diese Weise, dann deutet sich das lymphoepitheliale Karzinom hinter dem Plattenepithelkarzinom als zweitstärkste Karzinomentität an (übersichten). Die eigenen Resultate werden insofern auf Literaturebene gestützt. Im Oropharynx kommen nach FLETCHER et al.1966 Lymphoepitheliome fast ausschließlich im Tonsillenbett vor, doch ist ihre Inzidienz im Nasopharynx lt. FLETCHER et al.1967 ungleich höher.

Nur vereinzelt werden Adeno-, adenoidzystische (Zylindrome) und Mukoepidermoidkarzinome gefunden (übersichten 38 + 39). Vielleicht hängt dies mit ihrer Entstehungsgeschichte zusammen, da sie sich nicht von ursprünglich tonsillentypischem Gewebe kleiner Speichel- und Schleimdrüsen ableiten (FLETCHER et al. 1967).

Sarkome: (Erg.vgl.S.147-151)

Hier stellt sich ein Literaturvergleich verschiedener Histologiehäufigkeiten noch weitaus schwieriger dar, zumindest was maligne Lymphome betrifft. Und diese machen schließlich unbestritten den Löwenanteil unter den Sarkomen aus (BERTELLI et al.1970; übersichten 40 + 41).

Neben den zervikalen Lymphknoten mit 67% ist der Waldeyerring lt. NELIS et al.1969 mit 16% von malignen Lymphomen des Kopf-Hals-Gebietes am häufigsten betroffen. Bis heute besteht keine weltweit praktizierte einheitliche Histologiedefinition und -nomenklatur: die alte Grobeinteilung - Lympho- / Retikulosarkom -, die Klassifikation nach Rappaport und die nach LENNERT (Kiel-Klassifikation) existieren unabhängig nebeneinander her - ein sehr unbefriedigender Zustand, der weitgehend den internationalen Literaturvergleich vereitelt (mangelhafte Transformationsmöglichkeiten). Auch darf gerade bei Sarkomen

Übersicht 40

Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf Patientenkollektive, die sowohl Karzinome als auch Sarkome beinhalten:

Histopathologie Sarkome		Pat.-zahl n	alle Angaben in Prozent maligne Lymphome 11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ALTH et al.	1976	469*	6	2				0,4			0,2	
BERTELLI et al.	1970	267*	9	3		x4						
DAS et al.	1975	25*		4								
DIETZ et al.	1979	125*	25			x2	1	1				
HYAMS	1977	1535*					14	2		0,1	+ 0,07 § 0,07	
KONECNY et al.	1975	169*	43									
KUP et al.	1972	46*	33									
SCANLON et al.	1967	131*				x21				2		
SCHREYER et al.	1969	49*	18	20		x8						
SEEBER	1964	42*	21	2								
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	136*	10	4	1	x1 2	21	1				

* = Malignome

Frühere Einteilung maligner Lymphome 11-14

11 = Retikulosarkom
12 = Lymphosarkom
13 = Morbus Brill-Symmers
14 = Lymphoretikulosarkom
x) maligne Lymphome o.n.A.

Neuere Einteilung maligner Lymphome 15-16

15 = Non-Hodgkin-Lymphom
16 = Morbus Hodgkin

17 = Fibrosarkom
18 = Rhabdomyosarkom
19 = Rundzellsarkom
20 = andere

\+ Angiosarkom
§ Kaposisarkom

ein evtl. bestehender Populationsfaktor nicht außer Acht gelassen werden: lt. HOPPE et al.1978 sind Non-Hodgkin-Lymphome des Waldeyerrings in den USA deutlich seltener als etwa in Europa; nach ihm spiegeln sich in den Unterschieden wahrcheinlich verschiedene ätiologische und umweltbedingte Faktoren bei der Entstehung wieder.

ROBBINS et al.1970 weist auf die interessante Möglichkeit der Pseudolymphombildung in, ein wohl reaktiver gutartiger Pro-

Übersicht 41

Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf Patientenkollektive, die ausschließlich Sarkome beinhalten:

Histopathologie Sarkome	Pat.-zahl n	alle Angaben in Prozent maligne Lymphome 11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
DUBOIS et al. 1974	25	48	52								
HALAMA 1971	48	92	2	2			2			2	
FULLER et al. 1962§	25	24	48				8				20
SHANMUGHAM 1978	10	10	80		x10						
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	29	47	21	7	7	97	3				

§ = Sarkome des Waldeyerrings

Frühere Einteilung maligner Lymphome 11-14
- 11 = Retikulosarkom
- 12 = Lymphosarkom
- 13 = Morbus Brill-Symmers
- 14 = Lymphoretikulosarkom
- x) maligne Lymphome o.n.A.

Neuere Einteilung maligner Lymphome 15-16
- 15 = Non-Hodgkin-Lymphom
- 16 = Morbus Hodgkin
- 17 = Fibrosarkom
- 18 = Rhabdomyosarkom
- 19 = Rundzellsarkom
- 20 = andere

zeß, der echte maligne Lymphome täuschend imitiert. Zudem sind maligne Lymphome der Tonsillenregion ungewöhnlich und die Literaturangaben über spezielle Typen sind in diesem Bereich selten (auch SHANMUGHAM 1978). Nach SHANMUGHAM 1978 variiert die Inzidenz extranodaler Lymphome von 25 - 50%, wobei die Tonsille nur in 0,96% betroffen ist.

Bei nicht epithelialen Tonsillengeschwülsten besteht lt. KUP et al.1972 generell das Problem, daß Blut- und Systemerkrankungen in das Material mit eingehen, was im Interesse einer strengen Onkologie des HNO-Faches nicht wünschenswert sein kann. Fortgeschrittene maligne Lymphome stellen ein medizinisch multidisziplinäres Problem dar.

Mit den eingangs dargelegten Punkten sind dies weitere Gründe dafür, daß die Literaturübersichten 40 + 41 voneinander sehr abweichende Häufigkeitsaussagen machen. Sarkomstatistiken lassen sich nicht leicht interpretieren, auch weil sich die histo-

Übersicht 42

Non-Hodgkin-Lymphome - Feindifferenzierung
(Kiel-Klassifikation)

Histologie	n =	Angaben in Prozent 1	2	3	4	Su	5	6	7	7a	7b	Su
DÜHMKE 1976*	228	22	14	10	23	68		21	11			
HOPPE et al. 1978*	51	8		18	8	25		55		12		67
KATENKAMP et al. 1979*	96	2	22	3	77	40	13	23	17			60
HNO-Klinik TÜBINGEN 1984	28	3	11	11	7	32	7	3	11	7		+57

\+ einschließlich 10 Retikulosarkomen (Non-Hodgkin-Lymphome von hohem Malignitätsgrad, nicht näher differenzierbar)

Feindifferenzierung von Non-Hodgkin-Lymphomen:
- 1-4 niedriger Malignitätsgrad
  - 1 CLL
  - 2 lymphoplasmoozyytoides m.L. (Immunozytom)
  - 3 zentrozytisches m.L.
  - 4 zentroblast./zentrozyt. m.L. (Brill Symmers)
- 5-7 hoher Malignitätsgrad
  - 5 zentroblast. m.L.
  - 6 immunoblast. m.L.
  - 7 lymphoblast. m.L.
    - 7a = Burkitt-Typ
    - 7b = convoluted-cell-type

* DÜHMKE 1976: m.Non-Hodgkin-Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch
* HOPPE et al. 1978: m.Non-Hodgkin-Lymphome des Waldeyerrings
* KATENKAMP et al.1979: m.Non-Hodgkin-Lymphome des Epi- und Mesopharynx einschl. der Tonsillen, der Nasennebenhöhlen und des Halses

logische Klassifizierung mitunter als nicht schlüssig erweist (WEY 1968). Beispielsweise reihen einige Autoren das Lymphoepitheliom unter die Sarkome ein.

Gemessen an der alten Einteilung für Non-Hodgkin-Lymphome spricht sich BANFI et al.1970 (n=225!) für eine generelle numerische überlegenheit von Retikulo- gegenüber Lymphosarkomen im Nasopharynx-, Tonsillen- und Zungengrundbereich aus. So manche Studie einschließlich der eigenen würde mit dieser Aussage in ihren Resultaten gestützt, doch verkehren andere Autoren - mit

allerdings durchweg kleinen Patientenzahlen diese Aussage ins Gegenteil (übersicht 40 + 41).

Nach LARSEN et al.1972 kann die primitive Retikulumzelle überall im Körper gefunden werden, und es ist deshalb nicht überraschend, Retikulosarkome in Organsystemen außerhalb von Lymphknoten zu finden; jedoch - so er weiter - sind sie rar bei mukösen oder submukösen Kopf-Hals-Tumoren, wobei der Waldeyerring ab und zu betroffen ist.

Auf Literaturebene sind Retikulosarkome in europäischen Kliniken etwas häufiger als z.B. auf dem amerikanischen Kontinent (auch LARSEN et al.1972).

FRESEN 1956 hält zwar einen M.Brill-Symmers der Tonsille für möglich, steht aber einem isolierten Tonsillenbefall skeptisch gegenüber, da er das Mandelorgan nicht im Mittelpunkt des Geschehens betrachtet.

übersicht 42 stellt Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kiel-Klassifikation (exakte Kriterien finden sich bei LENNERT 1973) anhand einiger weniger Studien heraus, die entsprechende Angaben machen. Nach Meinung von DÜHMKE 1976 könnte die nach histomorphologischen Gesichtspunkten erstellte Kiel-Klassifikation auch für die Klinik eine wesentliche Bedeutung besitzen. Prospektive Studien sind für weitere Erkenntnisse nötig (DÜHMKE 1976). Lt. KATENKAMP et al.1979 findet die Kiel-Klassifikation in Beziehung zu klinischen Aspekten und modernen Therapiekonzepten immer mehr Anerkennung und bietet generell eine Möglichkeit zur morphologischen Diagnose, wie sie von moderner klinischer Arbeit gefordert wird.

Der Schluß von KATENKAMP et al.1979, daß Lymphome hoher Malignität den Oropharynx bevorzugen, ließe sich mit übersicht 42 nachvollziehen: bei begrenzt lokalisierter Betrachtungsweise (Waldeyerring, Hals-Nase) ergibt sich wie in der vorliegenden Studie eine numerische überlegenheit des hohen Malignitätsgrads gegenüber dem niedrigen.

Interessanterweise beschreibt die Literatur auch die gelegentliche Umwandlung von einem Lymphomtyp zum anderen: z.B. vom zentroblastisch/zentrozytisch malignen Lymphom (Brill-Symmers) zum zentroblastischen Typ, oder vom Immunozytom zum immunoblastischen Lymphom (KATENKAMP et al.1979). Diese Umwandlungsmög-

lichkeit ist der Literaur wohl bekannt (auch DÜHMKE 1976). Ferner beobachtet KATENKAMP et al.1979 das gleichzeitige Vorkommen von verschiedenen histologischen Typen: z.B. ein zentroblastisch/zentrozytisches malignes Lymphom der rechten Tonsille und ein zentroblastisches Lymphom der anderen.

All dies kann natürlich zu einer weiteren Verwirrung bei statistischen Literaturvergleichen führen.

Hodgkin-Lymphome scheinen überraschenderweise auch auf Literaturebene unter malignen Lymphomen an Waldeyerring bzw. Tonsille rar zu sein (HOPPE et al.1978, KUHN et al.1980). Bei BANFI et al.1970 taucht von 200 M.Hodgkin-Patienten der Primärtumor nur zu 0,5% am Waldeyerring auf; TODD et al.1974 stuft bei 481 Patienten mit M.Hodgkin die Inzidenz des Tonsillenbefalls lediglich auf 1,5% ein. Die Seltenheit von M.Hodgkin im Waldeyerring überrascht angesichts der normalerweise hohen Konzentration von Lymphgewebe in diesem Areal und auch angesichts der Tatsache, daß M. Hodgkin gewöhnlich zervikale Lymphknoten befällt, Lymphknoten also, die sich in den nächstgelegenen Abflußstationen des Lymphstroms aus dem Waldeyerring befinden. TODD et al.1974 stellt in diesem Zusammenhang eine Theorie auf: Waldeyerringstrukturen sind dazu angelegt, Antigene durch das Epithel zu erhalten, worauf sie die spezifische Antikörperproduktion lokal steigern (Sezernierung von IgA); folglich kann das Antigenmaterial - und solches wird ja auch bei der Lymphogranulomatose diskutiert (schon BINGOLD 1938) - schon im Pharynx neutralisiert werden, bevor es das Lymphgewebe des Waldeyerrings erreicht; die andere Struktur der Lymphknoten ermöglicht dem Antigen, auf afferenten Lymphwegen zu ihnen zu gelangen, bevor eine Neutralisation stattfinden kann; so sind hier die Strukturen ungeschützt der Noxe ausgesetzt.

U.a. mag diese Theorie auch dazu geführt haben, daß Untersuchungen angestellt wurden, ob die Lymphogranulomatose bei Zustand nach TE häufiger auftritt als bei noch erhaltenen Tonsillen. GOBBI et al.1981 weist der Erkrankung in einer auf Strukturgleichheit Wert legende Studie signifikant eine höhere Inzidenz bei Tonsillektomierten nach ($p<0,05$). Aufs gleiche Ergebnis stößt VIANNA 1971. Doch bietet die Literatur keine vollkommene Klarheit; JOHNSON et al.1972 und RUUSKANEN et al. bei TODD et

al.1974 beispielsweise können dies nicht nachvollziehen.

BINGOLD weist dagegen schon 1938 den Tonsillen die Eintrittspforte bei der Lymphogranulomatose zu und verdeutlicht, daß die Krankheitsanfänge sich als Angina bemerkbar machen können; insgesamt warnt er davor, das Betroffensein des Waldeyerrings zu unterschätzen und mißt der histologischen Untersuchung des Tonsillenexzisats deshalb große Bedeutung zu.

Besondere Literaturhinweise auf bevorzugte Hodgkinhistologien der Tonsille finden sich nicht. Die Tumorhistologie im Tonsillenbereich ist damit aber noch nicht erschöpft, es treten noch andere, seltenere Gewebearten auf (übersichten 40 + 41). LEHMANN et al.1971 beschreibt ein extramedulläres Plasmozytom, welches KATENKAMP et al.1979 zur Klasse der Immunozytome und damit der Non-Hodgkin-Lymphome rechnet. GULEV et al.1968 schildert einen Fall von Kaposi-Sarkom; ABDELKAFI et al.1980 schreibt dem embryonären Rhabdomyosarkom eine nicht unwichtige Bedeutung bei Kindern und jungen Männern zu.

übrige Tumoren:

Sehr selten kann die Mandel ein malignes Melanom zeigen, wobei Primärtumore in diesem Bereich lt. Literatur nur 0,4 - 1,3% aller Melanome ausmachen (ASHUR et al.1979, HYAMS 1978).

WEY 1968 schildert ein Meristem, also einen primitiven, embryonalen, nicht differenzierten Tumor, der sich weder von epithelialen noch mesenchymalen Strukturen ableiten läßt.

Immer wieder erwähnt die Literatur auch benigne Tumoren. Der Vollständigkeit halber seien diese noch aufgeführt: ein Papillom (ALTH et al..1976), ein gestieltes Fibrolipom (NIZZE 1974), ein extrem seltener Fall von Neurinom (Schwannom) (NAIK et al. 1975), ein angeborener gestielter fibromatöser Polyp des oberen Tonsillenpols, der haarlose Talgdrüsen enthält im Sinne eines dysontogenetischen Tumors (SCHMID 1975), ein Teratom bei einem frühreifen Kind (SHAH et al.1979), ein Lymphangiom (ARAUJO 1977), benigner mesenchymaler Tonsillentumor (NANDI et al. 1979).

Histologie / Altersdichte (Erg.vgl.S.151-152)

Karzinome: Was die Sammelbetrachtung aller Karzinome und Sarkome betrifft, sei in diesem Zusammenhang auf die Diskussion des 1. Kapitels hingewiesen.

übersicht 43 (Absolutzahl = Jahre, D = Dekade)

Altersgipfel	1	2	2a	2b	3	4
ERBE et al. 1974*						6.D
HOHL 1974*	2 Peak 20-30 40-60				20-30 6.D	6.-8.D
HYAMS 1977	20-79	50-69				
KATENKAMP et al.1979			7.+8.D	2 Peak Kindes alter/ Alter		
LENNERT et al. 1968*	40-79					
LIPTON et al. 1971*					41-60	51-70
MUSSHOFF et al. 1976*		6.+7.D	5.-8.D	2 Peak 1.-3.D 5.-8.D abs.Max 7.D		
HNO-Klinik TüBINGEN 1984		2 Peak < 45 > 55				

1 Hodgkin-Lymphome
2 Non-Hodgkin-Lymphome
2a niedriger Malignitätsgrad
2b hoher Malignitätsgrad
3 Lymphosarkome
4 Retikulosarkome

* = allgemein, nicht tonsillenspezifisch

In der Literatur fehlt eine getrennte Betrachtung der einzelnen Plattenepithelkarzinom-Ausdifferenzierungen. Lediglich MARTIN et al.1941 konstatiert pauschal keine merkbare Differenz im Durchschnittsalter der verschiedenen Histologiegruppen. Das stimmt letztendlich mit der im Ergebnisteil durchgeführten Signifikanzrechnung überein. Doch der in vorliegender Studie gewonnene - nicht signifikante Hinweis, daß mit steigendem Alter weniger differenzierte Plattenepithelkarzinome häufiger werden, klingt plausibel, sofern man der Organismuszelle mit anwachsendem Alter bzw. mit steigender Zahl durchgemachter Generationszyklen eine Einbuße in ihrer Differenzierungspotenz zubilligt.

Lt. MATAR et al.1973 treten Lymphoepitheliome in einem leicht jüngeren Durchschnittsalter auf (51 Jahre) als Plattenepithelkarzinome (55 Jahre). Angesichts der niedrigen Fallzahl von Lymphoepitheliomen kann die eigene Studie dieser Aussage nur bedingt folgen: durchschnittlich 53 Jahre gegenüber 58 Jahren aller Karzinome.

Sarkome: Mangels Literatur mußten vorwiegend Autoren herangezogen werden, die das Thema nicht nur tonsillenspezifisch betrachten. Einen nicht allzusehr ins Detail gehenden Eindruck vermittelt übersicht 43. Danach weist die Lymphogranulomatose zwar einen etwas niedrigeren Altersgipfel auf als Non-Hodgkin-Lymphome global gesehen, letztere zeigen jedoch beim hohen Malignitätsgrad einen auffallenden Trend zu jüngeren Jahren. Dafür verantwortlich gemacht wird allgemein das Verhalten des lymphoblastischen malignen Lymphoms mit der entsprechenden Tendenz zum Kindesalter (DÜHMKE 1976, HESS et al.1974, LENNERT 1973 (Burkitt-Lymphom). Dieser Sachverhalt verursacht auch in vorliegender Studie den Doppel-Peak bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

LENNERT et al.1975 unterscheidet beim lymphoblastischen malignen Lymphom einen kleinzelligen (Typ I) und einen mittel- bis großzelligen Typ (Typ II), wobei ersterer im Kindesalter, der andere bei Erwachsenen höheren Alters auftritt. Aber auch die Lymphogranulomatose verhält sich aufgrund verschiedener Subgruppen nicht einheitlich. Z.B. weist LENNERT 1973 der nodulär sklerosierenden Form einen ausgesprochenen Altersgipfel in der 3. Dekade zu, dem Mischtyp dagegen wie den übrigen Histologievertretern ihre größte Häufigkeit im Alter.

Nach der alten Nomenklatur maligner Non-Hodgkin-Lymphome plädiert HOHL 1974 für eine Erkrankungstendenz im Alter (6.-8. Dekade) bei Retikulosarkomen und für eine solche im Mittelalter bei Lymphosarkomen. Nach FRESEN 1956 entspricht die Brill-Symmer'sche Erkrankung in ihrer Altersverteilung eher dem Retikulosarkom.

Bei den übrigen Mandelsarkomen finden sich auf Literaturebene keine speziellen Altersangaben.

Histologie / Stadium - Karzinome (Erg.vgl.S.153-154)

Lt. FLETCHER et al.1966 korreliert das klinische Stadium nicht mit der Histologie. Diese These stützt das eigene Studienresul-

tat. Da sich weitere Literaturhinweise hierzu nicht fanden, wird in diesem Zusammenhang auf die Diskussionspunkte "Histologie/T-Status", "Histologie/N-Status" und "Histologie/M-Status" verwiesen. Die Ursache für sich dabei widersprechender Korrelationsverhältnisse dürfte dem Unsicherheitsfaktor der weitgehend angewandten (siehe Diskussion 2.3.2) klinischen Stadieneinteilung anzulasten sein.

Histologie / T-Status - Karzinome (Erg.vgl.S.159)

Die Erfahrung von HYAMS 1977, je größer Plattenepithelkarzinome sind, desto höher sei die Wahrscheinlichkeit einer undifferenzierten Histologie, macht FLETCHER et al.1967 nicht, sondern billigt der histologischen Ausdifferenzierung - wenn überhaupt - wenig Einfluß zu. Die letztgenannte Ansicht deckt sich mit den eigenen Resultaten.

Bei DIETZ et al.1979 kommen gerade verhornende, also gut ausdiffernzierte Plattenepithelkakrzinome vermehrt in prognostisch ungünstigen, weil fortgeschrittenen Primärtumorstadien zur Behandlung; das deutet zwar auch auf eine Abhängigkeitsbeziehung, jedoch mit einer anderen Tendenz als die von HYAMS 1977.

In Richtung Abhängigkeitsverhältnis - allerdings nicht für Plattenepithelkarzinome - geht auch die Beobachtung von MARTIN et al.1941, der für die Primärläsion von Lymphoepitheliomen einen größeren Durchschnittsdurchmesser (4,3 cm) verbucht als für übergangszellkarzinome (2,9 cm), obwohl die Symptome für letztere ca 1 Monat früher einsetzten.

Histologie / N-Status - Karzinome (Erg.vgl.S.157-158)

Zwischen Histologie und Vorkommen von Halslymphknotenmetastasen wird in der Literatur von einigen Autoren eine Korrelation beschrieben.

Diejenigen Autoren, welche für eine bestehende Korrelation plädieren, weisen auf eine proportionale Funktion zwischen abnehmender Differenzierung und Regionärmetastaseninzidenz hin (übersicht 44). Dieser Ansicht ist auch MÜNDNICH 1960 anhand einer Literaturübersicht. Nur FLETCHER et al.1966 und 1967 geht in der Ergebnissen mit der eigenen Studie weitgehend konform, indem er zumindest bei Plattenepithelkarzinomen eine Korrelation negiert. FLETCHER et al.1967 hält Lymphoepitheliome für

übersicht 44

Histologie/ N-Status -Karzinome-	alle Angaben in Prozent N+ 1	2	3	4	5	6	N- 1	2	3	4	5	6	Korrelation
MARTIN et al. 1941	16	70	80	100	95	85	84	30	20	0	5	15	ja
MATAR et al. 1973	-----74-		---		100								
MILLION et al.1963	65		71	93			35		29	7			ja
RIDER 1962	---50---			76			---50---			24			ja
WARD et al. 1968	--31-		--69--										ja
FLETCHER et al1966													lokker
FLETCHER et al1967													nein
HNO-KLINIK TÜBINGEN	50	76	58	60		50	47	19	38	36		50	nein
							nicht signifikant						

1-4 Plattenepithelkarzinome
1 = gut differenziert
2 = mäßig differenziert
3 = nicht verhornend
4 = entdifferenziert
5 übergangskarzinom
6 Lymphoepitheliom

biologisch so virulent, daß sie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung immer verbunden sind mit zervikalen Lymphmetastasen. HYAMS 1978 weist in diesem Zusammenhang auf die seines Erachtens zwischen verschiedenen Untersuchern variierende Klassifikation histologischer Kriterien hin, was die Suche nach einer evtl. Beziehung in obigem Sinne auf Literaturebene erschwert. Somit schlagen wieder die bei der Histologie anfangs diskutierten Schwierigkeiten durch. Im übrigen braucht der histologische Differenzierungsgrad der Regionärmetastase nicht mit derjenigen des Primärtumors übereinzustimmen, worauf MICHEAU et al.1974 aufmerksam macht.

Histologie / M-Status - Karzinome (Erg.vgl.S.159)

Sämtliche Studien, die sich in übersicht 44 für eine zunehmende Metastasierungsfreudigkeit mit abnehmender Differenzierung aussprechen, untermauern die in den eigenen Ergebnissen sich in diesem Punkt darstellende Tendenz.

Histologie / Stadium - Sarkome (Erg.vgl.S.154-157)

Es werden in der verfügbaren Literatur nur Angaben für maligne Lymphome gemacht. Darin, daß keine signifikante Korrelation zwischen der Stadienverteilung und dem Grad der histologischen

übersicht 45

Histologie/ Stadium -Sarkome-	Pat. zahl n=	Angaben in Prozent						
		CLL	IC	CC	CBC	CB	LB	IB
DüHMKE 1976*	228							
Stadium I		4	6	13	32		13	36
II		10	10	9	25		25	28
III		10	26	65	32		21	19
IV		76	58	13	11		42	17
HNO-KLINIK TüBINGEN 1984	15							
Stadium I			67	100		50	67	100
II					50			
III								
IV			33		50	50		

* Non-Hodgkin-Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch

Ausprägung existiert, stimmt MUSSHOFF et al.1976 mit der eigenen Studie überein. Wegen der Unterschiede in der histologischen Klassifikation und den verschiedenen, nicht immer konsequent durchführbaren Staging-Techniken sind Berichte über die Histologie schwierig zu beurteilen (DüHMKE 1976, HOPPE et al. 1978). Die extranodalen Tonsillenlymphome sind insgesamt hauptsächlich lokalisierte Tumoren, weit ausgedehnte Streuung und Einbeziehung des hämatopoetischen Gewebes sind eher rar. Dem stimmt auch SHANMUGHAM 1978 zu. All dies und die eigene niedrige Fallzahl sind mögliche Gründe dafür, warum die Verteilungen in übersicht 45 quasi nicht übereinstimmen. Außerdem sind lt. JOHNSON 1974 Einteilungsprozeduren des Stadiums weniger verläßlich bei Non-Hodgkin-Lymphomen verglichen mit M.Hodgkin. Die B-Symptomatik scheint nach DüHMKE 1976 insgesamt selten zu sein.

Im folgenden werden noch einige Autoren angeführt, welche die Thematik nicht tonsillenspezifisch sehen: Während HESS et al.1974 allen (Non-)Hodgkin-Lymphomen anfangs einen unilokulären Ursprung und eine später mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz zur Generalisierung zubilligt, ergibt nach der Ansicht von FULLER et al.1962 eine Vergleichsstudie von malignen Lymphomen, daß M. Hodgkin eine erkennbare Tendenz zeigt, sich vom lokalisierten über das semilokalisierte Stadium zum generali-

sierten Prozeß zu entwickeln, die anderen malignen Lymphome dagegen dazu neigen, das intermediäre semilokalisierte Stadium zu überspringen auf dem Wege von lokalisierter zu generalisierter Form. Dabei sind die anatomischen Ausbreitungsarten der Non-Hodgkin-Tumoren oft unvorhersagbar, und es existiert eine extrem weite Variation im biologischen Verhalten (JOHNSON 1974). Non-Hodgkin-Lymphome lokalisiert extranodalen Ursprungs - wie bei den Tonsillen der Fall - bilden lt. JOHNSON 1974 jedoch mitunter die Ausnahme und verhalten sich ähnlich wie M.Hodgkin.

Aber nach LANDBERG 1974 scheint auch bei M.Hodgkin die Histologie die Ausbreitungsgeschwindigkeit zu beeinflussen: Mischtyp und lymphozytenarmer Typ zeigen danach am meisten Generalisierung.

Bei HOHL 1974 prädominieren bei allen malignen Lymphomen die Spätstadien im Gegensatz zum M. Brill-Symmers mit seinen vorherrschenden Frühstadien.

(Erg.vgl.S.160-161)

Histologie / Lokalisation von Halslymphknotenmetastasen

In einigen Studien scheint der histopathologische Charakter des Mandeltumors die Inzidenz regionaler Metastasen nicht zu beeinflussen (EDSTRÖM et al.1978, SCANLON et al.1967).

BOHNDORF 1972 sieht den bilateralen Halsknotenbefall häufiger bei Sarkomen als bei Karzinomen. Auch MARTIN et al.1941 gibt mit derselben Feststellung einen beachtlichen Einfluß der histologischen Differenzierung besonders auf die Metastasierungstendenz zu bedenken, der sich allerdings in vorliegender Studie mangels Fallzahl wohl nur andeutet.

Unter den malignen Lymphomen werden der lymphoblastische und immunoblastische Gewebstyp metastasierungsfreudiger eingeschätzt als etwa die chronisch lymphatische Leukämie (DÜHMKE 1976, HOPPE et al.1978), was ein wenig in dieselbe Richtung geht wie die eigenen Resultate.

Unabhängig von der jeweiligen Histologie stellt MÜNDNICH 1960 bei Sarkomen eine Bevorzugung derjenigen Halsareale für Metastasen fest, die zum Primärtumr möglichst nahe liegen. Einen ähnlichen Eindruck vermitteln die eigenen Ergebnisse.

Eine differenzierte Betrachtung einzelner karzinomatöser

Ausprägungen findet sich in der verfügbaren Literatur nicht.

Histologie / Rezidive - Karzinome (Erg.vgl.S.161-164)
Diese Beziehung wird von der verfügbaren Literatur kaum untersucht. Nur CHEN et al.1975 mustert seine Plattenepithelkarzinome durch: danach beeinflußt weder nach operativer Behandlung noch nach Strahlentherapie der Differenzierungsgrad die Rezidivrate ($0,2<p<0,25$). Die in eigenen Resultaten sich darstellende , mit sinkendem Differenzierungsgrad abnehmende Rezidivrate wird also nicht bestätigt.

Als Untermauerung der eigenen Ergebnisse ließe sich eine evtl. bestehende bessere Ansprechbarkeit undifferenzierterer Karzinome auf Radiotherapie anführen, auch wenn CHEN et al.1975 die Histologie der Biopsie hinsichtlich Tumorantwort auf Radiatio für nicht verläßlich hält.

Auch hier spielen wiederum Unsicherheitsfaktoren herein wie z.B. Validität der histologischen Untersuchung oder die für eine Rezidivregistrierung bei höheren Stadien oftmals zu kurze Überlebenszeit (s.Kap.2.3.2).

Auf eine besonders bei Melanokarzinomen erhöhte Wahrscheinlichkeit von Spätrezidiven nach Ablauf von mehr als 5 Jahren weist JAFEK et al.1975 hin.

Histologie / Rezidive - Sarkome (Erg.vgl.S.163-165)
Aufgrund der vielen Histologieklassen und mangels Fallzahl sind die eigenen Ergebnisse wohl eher als zufällig zu werten. Bei malignen Lymphomen sieht WERF-MESSING 1968 in der Literatur vor allem für Frühstadien, die rein glandulär sind, teilweise eine bemerkenswert niedrige Tendenz zur regionalen Ausbreitung beim Non-Hodgkin-Lymphom verglichen mit M.Hodgkin. Dabei beschreibt MUSSHOFF et al.1974 bei M.Hodgkin eine abfallende Vollremissionsrate mit sinkender Differenzierung (lymphozytenreich 86%, noduläre Sklerose 72%, Mischtyp 58% und lymphozytenarm 45%).

Lt. BANFI et al.1970 ist die Wahrscheinlichkeit einer definitiven Heilung von lokalisierten Non-Hodgkin-Lymphomen nach adäquater Bestrahlung sehr hoch; neue Manifestationen treten danach hauptsächlich extranodal auf, was - so BANFI et al.1970 - auf eine vorzugsweise vaskuläre Dissemination hinweist.

Ab und zu im Krankheitsverlauf von Non-Hodgkin-Lymphomen des Waldeyerrings vorkommende gastrointestinale Läsionen werfen we-

gen ihres oft frühzeitigen Auftretens die Frage auf, ob es sich hierbei um echte Rezidive handelt oder um Simultanerkrankungen (BANFI et al.1970).

Nach MUSSHOFF et al.1974, der Non-Hodgkin-Lymphome unabhängig vom Befallsort untersucht, nimmt die Anzahl der Vollremissionen in folgender Reihenfolge ab (Kiel-Klassifikation): 1. zentrozytisch/zentroblastisch, 2. lymphozytisch, immunozytisch und zentrozytisch, 3. lymphoblastisch, 4. immunoblastisch. Danach scheinen maligne Lymphome hohen Malignitätsgrads rezidivfreudiger zu sein als solche niedrigen Malignitätsgrads. Die eigene Studie verhält sich infolge Mangelbesetzung dazu indifferent.

Histologie / Geschlecht - Karzinome (Erg.vgl.S.165-166)

Was in diesem Zusammenhang Karzinome allgemein betrifft, wird in Kap. 2.1.2 diskutiert. Wie verhalten sich nun die verschiedenen Ausdifferenzierungen?

Zunächst ist auch auf Literaturebene bei Plattenepithelkar-

Übersicht 46

Histologie / Geschlecht-Karzinome		Angaben in absoluten Zahlen und Prozent 1	2	3	4	5	6	7
		%	%		%	%		%
DIETZ et al. 1979	m	61 86	41 93		20 74	4 40		
	w	10 14	3 7		7 26	6 60		
MINET 1971	m	25 86						
	w	4 14						
SCHULZ 1965	m	228 88					--14	64---
	w	31 12					---8	36---
WEY 1968	m	49 89						
	w	6 11						
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	m	80 78	29 91	19 90	16 67	16 64		
	w	22 22	3 9	2 10	8 33	9 36		

1 = Plattenepithelkarzinom
2 = verhornend
3 = mäßig verhornend
4 = nicht verhornend
5 = entdifferenziert
6 = Lymphoepitheliales Karzinom
7 = übergangszellkarzinom

m = männlich
w = weiblich

zinomen insgesamt das deutliche überwiegen des männlichen Geschlechts bemerkenswert (übersicht 46). Studien, welche die genauere Histologie betrachten, sind rar. Wie in der vorliegenden Studie zeichnet sich auch bei DIETZ et al.1979 eine stetige Zunahme des Frauenanteils mit fallender Differenzierung der Plattenepithelkarzinome ab. SCHULZ 1965 spinnt diesen Faden fort, indem er eine relative Prädisposition für Frauen bei "Nicht-Plattenepithel-Karzinomen" herausstellt.

Histologie / Geschlecht - Sarkome (Erg.vgl.S.165-166)

Das Sarkome in diesem Zusammenhang allgemein betreffende wird

übersicht 47

Histologie / Geschlecht - m.Lymphome	m w	alle Angaben absolut und in Prozent 1	2	3	4
DIETZ et al. 1979	m	18 60%			
	w	12 40%			
HOHL 1974*	m	49 56%	29 67%	10 56%	86 53%
	w	38 44%	14 33%	8 44%	75 47%
MINET 1971	m	6 86%	7 70%		
	w	1 14%	3 30%		
MUSSHOFF et al. 1976*	m	----------38		51%----------	
	w	----------37		49%----------	
HNO-KLINIK TÜBINGEN	m	----------14		48%----------	
	w	----------15		52%----------	

1 Retikulosarkom 3 M.Brill-Symmers m = männlich
2 Lymphosarkom 4 M.Hodgkin w = weiblich

* allgemein, nicht tonsillenspezifisch

übersicht 48

Histologie / Geschlecht - mal.Lymphome	n =	m w	Angaben absolut und in Prozent CLL	%	IC	%	CC	%	CBC	%	CB	%	LB	%	IB	%
DÜHMKE 1976*	228	m	32	64	21	68	18	78	25	47			13	54	20	43
		w	18	36	10	32	5	22	28	53			11	46	27	57
		m:w	1,8:1		2,1:1		3,6:1		0,9:1				1,2:1		0,7:1	
LENNERT 1973*		m:w	2,2:1		1:1								2,7:1			

* Non-Hodgkin-Lymphome nach der Kiel-Klassifikation allgemein, nicht tonsillenspezifisch

in Kap. 2.1.2 diskutiert.

SCHULZ 1965 sieht wiederum die Frau für sämtliche Ausprägungen des malignen Lymphoms relativ prädisponiert. Das ist auch übersicht 47 zu entnehmen, faßt man dabei die umfassenderen Studien ins Auge. Wahrscheinlich weil es aufgrund der zahlreichen Untergruppen der Kieler Klassifikation mangels ausreichender Patientenzahlen überaus schwierig wird, histologiebezogene Aussagen zu machen, wird in der Literatur nach der alten Nomenklatur verfahren (übersicht 47). Die Kieler Klassifikation betreffend macht die Literatur nur Angaben, die nicht tonsillenspezifisch sind (übersicht 48) und sich teilweise einander widersprechen.

Geschlechtsbezogene Prognose / Karzinome - Sarkome S.166-168
Der Ansicht von OEKEN et al.1960, der in beiden großen Histologiefamilien (Karzinome und Sarkome) für Frauen erfolgversprechendere Heilungsaussichten erkennt, schließt sich die eigene Studie - allerdings ohne Signifikanznachweis - an, und dies obwohl Frauen sowohl bei Karzinomen als auch bei Sarkomen ein höheres Durchschnittserkrankungsalter erkennen lassen (s.Kap. 2.1.1). Karzinome betreffend läge ein möglicher Grund darin, daß Frauen relativ mehr zu entdifferenzierteren Karzinomen neigen (übersicht 46), und genau diese Tumoren sind es, welche in der Studie prognostisch besser abschneiden (s.übersicht 52). Die Sarkome betreffend läßt sich nicht so ohne weiteres ein Grund eruieren.

OEKEN et al.1960 macht auch auf generell bessere Prognosen von Sarkomen verglichen mit Karzinomen aufmerksam (siehe hierzu jedoch untenstehend weitere Ausführungen zu übersicht 49-51).

Prognose / Karzinome - Sarkome (Erg.vgl.S.173-174)
Entgegen der Ansicht einiger Autoren, die nur 2- und 3-Jahres-Prognosen angeben, scheint es sehr wichtig zu sein, Tonsillen-Krebspatienten über 5 Jahre hinaus nach Behandlung zu beobachten (auch FLEMING et al.1976). KRÄNZL et al.1976 macht darauf aufmerksam, daß sogar vielfach Erkrankte erst 5 bis 10 Jahre danach an Tumorleiden versterben; hingegen verhält sich die Absterberate nach 10 Jahren lt. TERZ et al.1967 gleich wie die

Übersicht 49

Prognose/ Karzinome-Sarkome		Pat.-zahl n	Überlebensrate Angaben in Prozent nach 3 Jahren Karz./Sark.		nach 5 Jahren Karz./Sark.		Signifikanz p
ALTH et al.	1976	469			22	32	
BERTELLI et al.	1970	267	26	33	17	19	
BOCKMÜHL et al.	1967	531			21	25	
KUP et al.	1972	46	23	33			
MÜNDNICH	1960§	4236			16	27	
OEKEN et al.	1960	89			26	32	
SKOWRONSKA	1970	52			27	48	
WEY	1968	67		64	20	64	
ZANGE	1960	245			24	27	
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	132	51	80	42	80	<0,05

§ = Zusammenfassung von 22 deutschen Kliniken

Übersicht 50

3- bzw 5-Jahres-Prognose/Karzinome		n	3	5			n	3	5
BARRS et al.	1979	145		42	JOHNSTON et al.	1977	140		48
BEILER	1977	69	63		PETROVICH et al.	1980	"205		15
CONCANNON	1971	34	56		SEDA et al.	1969	32	20	
DOYLE et al.	1978	155		43	SÜßE et al.	1980	87		33
EDSTRÖM et al.	1978	37		33	TAPLEY et al.	1959	81		32
FLEMING et al.	1976	65	54	41			1057*		19
FLETCHER et al.	1966	262	50	45	TERZ et al.	1967	650		24
FLETCHER et al.	1967	91	56	49	WEY et al.	1978	34		29
GIVENS et al.	1981	104		38	HNO-KLINIK				
GLANZMANN	1978	161		20	TÜBINGEN	1984	103	51	42

" = vorwiegend höhere Stadien
* = Literaturaufstellung

Übersicht 51

3- bzw 5-Jahres-Prognose/Sarkome		n	3	5			n	3	5
DUBOIS et al.	1974	25		60	MUSSHOFF et al.	1976&	75	38	33
HALAMA	1971	48		41	SCANLON et al.	1967	27		59
					HNO-KLINIK				
LIPTON et al.	1971	'26		85	TÜBINGEN	1984	29	80	80

' = ausschließlich Stadium I
& = Non-Hodgkin-Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch

der Gesamtpopulation. In diesem Zusammenhang wäre es demnach wünschenswert, wenn sämtliche Autoren Langzeitbeobachtungen über mindestens 5 Jahre anstellten.

Auch die Literatur untermalt weitestgehend die eindeutig bessere Prognose von Sarkomen (übersicht 49). Selbst wenn diejenigen Veröffentlichungen herausgegriffen werden, die ausschließlich Karzinome bzw. Sarkome untersuchen (übersichten 50+51), fällt auf, daß sich die 5-Jahres-Prognose für Sarkome auf einem höheren Durchschnitt einpendelt als für Karzinome. Schon 1941 macht MARTIN et al. auf die höhere Strahlensensibilität von Sarkomen aufmerksam. Jedoch bergen nach ROBBINS et al.1967 allzu gute Prognosen für maligne Lymphome die Gefahr in sich, daß man es in Wahrheit mit Pseudolymphomen zu tun hat. Auch muß man jeweils kritisch beurteilen, ob in die Sarkomstatistik fälschlicherweise Lymphoepitheliome aufgenommen sind (WEY 1968). Nach den aus der internationalen Literatur ermittelten 5-Jahres-überlebensraten gehört das TonsillenKarzinom zu den prognostisch ungünstigen Malignomen (auch SüßE et al.1980).

Malignen Tonsillenlymphomen wird teilweise eine erfreulichere Heilungschance zugeschrieben als den gleichen Malignomen an anderen Organen, zumal, wenn diese extranodal einzustufen sind (DUBOIS et al.1974).

Histologie / Prognose - Karzinome (Erg.vgl.S.168-169)

Lt. SHREWSBURY et al.1981 besteht auf Literaturebene Keine übereinstimmung, was sich in übersicht 52 bestätigt.

Zu denjenigen Statistiken, die für eine Prognoseverbesserung mit abnehmendem Differenziierungsgrad plädieren, was im übrigen auch das Resultat der eigenen Studie darstellt, zählen auch RIDER 1962 und die Fondation Curie bei WEY 1968. RIDER 1962 macht diese Beobachtung trotz einer anwachsenden Inzidenz von Lymphknotenbefall bei abnehmendem Differenzierungsgrad. HUET et al.1957 und MüNDNICH 1960 begründen das mit anwachsender Radiosensibiitat, welche SCHREYER et al.1969 ganz ausgeprägt bei Lymphoepitheliomen feststellt.

Zu den Autoren, welche mit fallendem Differenzierungsgrad eine Prognoseverschlechterung sehen, zählt außer in übersicht 52 auch BERTELLI et al.1970. MANTRAVADI et al.1978 gibt als Argument eine anwachsende Inzidenz höherer T-Stadien bei abneh-

mender Differenzierung zu bedenken. In diesem Zusammenhang fällt das einzigartig schlechte Abschneiden des lymphoepithelialen Karzinoms bei MARTIN et al.1941 auf (übersicht 52).

Der Ansicht, daß sich von der Histologie nicht auf Prognose schließen läßt, sind außer den Studien von übersicht 52 EDSTRÖM et al.1978, FLETCHER et al.1967, LINTNER et al.1967, TAPLEY et al.1959.

Eine mögliche Erklärung für die sehr widersprüchlichen Re-

übersicht 52

Histologie/Prognose Karzinome	3- bzw 5-Jahres-Prognose Angaben in Prozent												Signifikanz-niv. p
	1		2		3		4		5		6		
	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	
Gleicher Korrelationstrend wie eigene Studie													
DIETZ et al. 1979	14	3			55	36			60	50			
EDSTRÖM et al. 1978			------18			29							
MÜNDNICH 1960		11		13				26					
PEREZ et al.II 1976	------42---				45					100			>0,05
RIDER 1962	---------20------							32					
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	37	37	56	34	67	59	50	42		100			1+2/ 3+4 <0,05
Anderer Korrelationstrend als eigene Studie													
FLEMING et al. 1976		55		65		32		20					
MANTRAVADI et al. 1978		45		26		22							
MARTIN et al. 1941		25		14		11				14		27	
Kein Korrelationstrend													
BARRS et al. 1979			55		48		61						>0,05
SCANLON et al. 1967		51								53			>0,05

1-4 = Plattenepithelkarzinom
1 = verhornend
2 = mäßig verhornend
3 = nicht verhornend
4 = entdifferenziert

5 = Lymphoepitheliales Karzinom
6 = übergangszellkarzinom

sultate in der Literatur findet sich bei MÜNDNICH 1960: Dadurch, daß der histologische Differenzierungsgrad der Lymphknotenmetastasen nicht mit dem des Primärtumors übereinstimmen muß, ändert sich die Radiosensibilität und wird daher nicht unbedingt vorausbestimmbar sein. Vielleicht schreibt WEY 1968 auch deswegen, daß die individuelle Strahlensensibilität in keinem Fall voraussehbar ist.

Doch sind in dieser Hinsicht nach wie vor auch die eingangs dieses Kapitels erwähnten Gesichtspunkte mit zu berücksichtigen, z.B. die tiefgreifenden Differenzen bei der pathologischen Klassifizierung, die in der Literatur Anwendung findet und nach der Meinung von SCANLON et al.1967 Vergleiche zwischen verschiedenen Studien wahrscheinlich bedeutungslos macht. Daß die Histologie jedoch keinerlei prognostische Auswirkungen hat, dagegen spricht der im vorhergehenden Punkt getroffene Vergleich zwischen Karzinomen und Sarkomen.

Histologie / Prognose - rezidivierte Karzinome (Erg.S.170)
Zu diesem Punkt bietet die verfügbare Literatur keine Aussagen. In den eigenen Resultaten gleichen sich die Prognosen der verhornenden, mäßig verhornenden und nicht verhornenden rezidivierten Plattenepithelkarzinome einander nahezu an; das nach wie vor günstige Abschneiden des entdifferenzierten Plattenepithelkarzinomtypus deutet den Trend der besseren Heilaussichten mit fallendem Differenzierungsgrad nach wie vor an.

Histologie / Prognose - Sarkome (Erg.vgl.S.173)
Für den Kliniker ist es lt. SCANLON et al.1967 und WEY 1968 schwierig, seine Behandlungsresultate von sarkomatösen Tumoren mit Ergebnissen aus dem Schrifttum zu vergleichen: Es bleibt unsicher, ob mit dem histologischen Etikett jedesmal das gleiche Krankheitsbild beschrieben wird. Ganz besonders gilt dieser Einwand bei der älteren Nomenklatur maligner Lymphome, da Retikulo- und LymphosarKome Sammelbegriffe darstellen. Außerdem lassen sich auch die verschiedenen zur Anwendung kommenden HistologieKlassifizierungen nicht problemlos transferieren.

In den Übersichten 49-51 stellt sich eine relativ bessere Prognose für Sarkome dar.

BERTELLI et al.1970 vertritt nun den Standpunkt, daß ein Vergleich der Überlebensraten bei weiterer pathologischer Dif-

ferenzierung prognostisch keinen Einfluß hat. Dem schließen sich DUBOIS et al.1974, NELIS et al.1969, SCANLON et al.1967, SHANMUGHAM 1978 und WANG 1969 an.

Nach MÜNDNICH 1960 lassen sich im Gegensatz zu Epitheliomen aus dem Differenzierungsgrad maligner Lymphome nicht unbedingt Schlüsse auf besondere klinische Malignität oder auf das biologische Verhalten gegenüber Strahlen ableiten. Nach DANCOT et al.1974 ist es allgemein anerkannt, daß Lympho- und Retikulosarkome nicht selten kurabel sind.

Doch es gibt auch Autoren, die eine prognostische Abhängigkeit vom Histologietyp sehen.

Für DÜHMKE 1976, der Non-Hodgkin-Lymphome nicht tonsillenspezifisch untersucht, weisen die vom Pathologen als Lymphome hohen Malignitätsgrads ausgewiesenen Entitäten des lymphoblastischen und immunoblastischen malignen Lymphoms die schlechteste Prognose auf: die besten Überlebenschancen sind für ihn mit den Lymphomen niedrigen Malignitätsgrads assoziiert, wobei das zentroblastisch-zentrozytische maligne Lymphom die Skala anführt, chronisch lymphatische Leukämie, Immunozytom und Zentrozytom prognostisch etwas zurückstehen (hier z.T. viele fortgeschrittene Stadien). Ähnliche Ergebnisse mit schlechtem Abschneiden des hohen und besserem des niedrigen Malignitätsgrads liefern auch LENNERT 1973, LUKES et al.1974, MUSSHOFF et al.1976 ($p<0,05$) und JELIFFE et al.1974, wobei letzterer auf einen generell besonders gefährlichen Krankheitsverlauf im Alter unter 20 Jahren aufmerksam macht.

Auch HOPPE et al.1978 und LUKES et al.1974 machen besonders auf die schlechte Prognose des lymphoblastischen Lymphoms, MUSSHOFF et al.1976 auf die des immunoblastischen Lymphoms aufmerksam. Nach HYAMS 1978 steht die Prognose bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen der Tonsille in proportionalem Zusammenhang mit der histologischen Differenzierung: Je weniger die Differenzierung sichtbar ist, desto schlechtere Prognosen werden in der Literatur berichtet. BENNET 1975 bemerkt unabhängig von der Histologie generell eine bessere Prognose bei Anwesenheit von Sklerose, wobei deren Ausprägung belanglos zu sein scheint. Lt. HOHL 1974 können mit Hilfe moderner Histologietechniken, welche in Deutschland bereits allgemein angewendet werden

übersicht 53

Prognose der verschiedenen Non-Hodgkin-Lymphome (herkömmliche Klass.)		Pat.-zahl n	Überlebensrate Angaben in Prozent nach 3 Jahren 1	2	3	nach 5 Jahren 1	2	3	Signifikanz p
DIETZ et al.	1979	29		48			35		
HOHL	1974*	148				33	26	61	
JANKOVIC	1970	21					20		
MARTIN et al.	1941	20				20			
MOLANDER et al.	1965*	883				29	21	64	
WANG	1969	40§				62	61		
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	21	100	83	100	100	83	100	>0,05

1 = Lymphosarkom
2 = Retikulosarkom
3 = M. Brill-Symmers
* = allgemein, nicht tonsillenspezifisch
§ = alles Stadium I- und II-Fälle

übersicht 54

Prognose der verschiedenen M.Hodgkin-Histologien		Pat.-zahl n	Überlebensrate Angaben in Prozent nach 3 Jahren 1	2	3	4	nach 5 Jahren 1	2	3	4	Signifikanz p
MUSSHOFF et al.	1974*	144					94	78	61	52	
WERF-MESSING	1974*	296					93	91	63	57	ja

1 = lymphozytenreich
2 = nodulär-sklerosierend
3 = Mischtyp
4 = lymphozytenarm
* = allgemein, nicht tonsillenspezifisch

(Kiel-Klassifikation), Schlüsse gezogen werden bezüglich Behandlung und Prognose. Leider fehlt bis jetzt noch weitgehend die internationale klinische Erfahrung mangels Anwendung ganz besonders auf einem Spezialgebiet wie den Tonsillen.

Nun decken sich die eigenen Ergebnisse nicht mit denen der Literatur, daß Non-Hodgkin-Lymphome hohen Malignitätsgrads schlechter abschneiden als die mit niedrigem; vielleicht war dieser doch plausible Sachverhalt in der vorliegenden Studie mangels Fallzahl nicht nachvollziehbar.

Anhand der herkömmlichen Einteilung von Non-Hodgkin-Lymphomen ergibt sich auch auf Literaturebene keinerlei schlüssiger Prognoseunterschied (übersicht 53). Lediglich könnte man ein

etwas auffällig gutes Abschneiden des M.Brill-Symmers herauslesen, was in die Richtung des eigenen Resultats weisen würde.

Weniger Unschlüssigkeit gibt es bei M.Hodgkin. Der Krankheitsverlauf, der von TODD et al.1974 am Waldeyerring nicht anders eingeschätzt wird als an anderen Primärorganen, wird in den letzten Jahren als durchaus positiv angesehen (MUSSHOFF 1974). Auch über die Aussichten der 4 verschiedenen Hodgkin-Klassen nach der heutzutage allgemein gebräuchlichen histopathologischen Einteilung herrscht Einmütigkeit (übersicht 54). Nach MUSSHOFF et al.1974 und WERF-MESSING 1974 hat der Histologietyp bei M.Hodgkin eine ganz entscheidende prognostische Relevanz: Die Prognose verschlechtert sich in der Reihenfolge nodular sklerosierend - lymphozytenreich - Mischtyp - lymphozytenarm (übersicht 54). Für WERF-MESSING 1974 ist die Histologie einer der die Prognose am signifikantesten bestimmenden Faktoren, Geschlecht und Alter wirken sich demnach schwächer aus. Interessanterweise erfreuen sich bei GOBBI et al.1981, der Hodgkin-Patienten nicht tonsillenbezogen betrachtet, tonsillektomierte Patienten einer signifikant besseren Prognose als nichttonsillektomierte ($p=0,01$). Er begründet dies damit, daß bei ersteren weniger Lymphgewebe immunologisch reagieren kann. Demgegenüber ergibt ein solcher Vergleich bei JOHNSON et al. 1972, daß Tonsillektomie nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist hinsichtlich Prognose.

Histologie / Prognose - rezidivierte Sarkome (E.vgl.S.171-172)
Hierzu macht in der verfügbaren Literatur nur MUSSHOFF et al. 1974 bezüglich M.Hodgkin (nicht tonsillenspezifisch) eine Aussage. Danach bestimmt die Histologie die Prognose trotz deren - im übrigen nicht allzu drastischen - Verschlechterung auch nach einem therapierten Rezidiv weiterhin in dem in übersicht 54 dargelegten Sinne.

Mangels Literaturmaterial und mangels eigener Ergebnisse lassen sich hinsichtlich der übrigen Histologien keine weiteren Ausführungen machen.

2.5 Lokalrezidive, Halsknotenrezidive, Fernmetastasen, Tumorpersistenz

2.5.1 Ergebnisse

Von den an der HNO-Klinik der Universität Tübingen im Untersuchungszeitraum behandelten 107 Patienten, deren Tumor nach dem TNM-System eingestuft worden war (103 Plattenepithelkarzinome, 4 lymphoepitheliale Karzinome) bekam mit 47 % (50 von 107) nahezu die Hälfte im Verlauf ihrer Erkrankung ein Lokalrezidiv, ein Rezidiv der regionären Halslymphknoten oder eine Fernmetastasierung, 39% (42 von 107) blieben während des ganzen Beobachtugszeitraums rezidivfrei und bei 7% (8 von 107) persistierte der Tumor. Bei den restlichen 7% (=7 Patienten) war die Überlebenszeit zu kurz für eine Rezidiverfassung.
Von den 50 Rezidivpatienten mit insgesamt 59 Rezidiven erlitten 50% (=25 Patienten) ein Lokalrezidiv, 22% (=11 Patienten) ein regionäres Halsknotenrezidiv und 18% (=9 Patienten) waren im Verlauf ihrer Erkrankung sowohl an einem lokalen als auch regionären Halsknotenrezidiv betroffen; außerdem setzte das Karzinom bei 10% (=5 Patienten) Fernmetastasen. Das Lokalrezidiv war also mit Abstand das häufigste Rezidiv.

Den Abbildungen 34a-f kann entnommen werden, wie häufig in den jeweiligen T-N-M-Kategorien Lokalrezidive oder Halsknotenrezidive unter den Karzinompatienten aufgetreten sind.

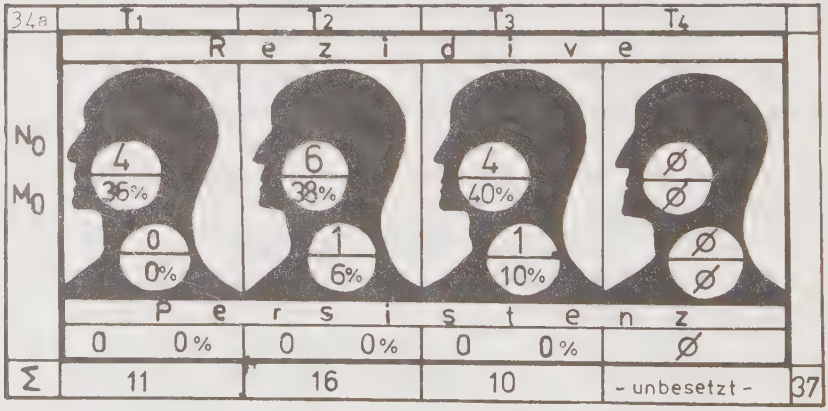


Abb.34a : Rezidive der Tumorklasse $T_iN_0M_0$ (i=1-4)

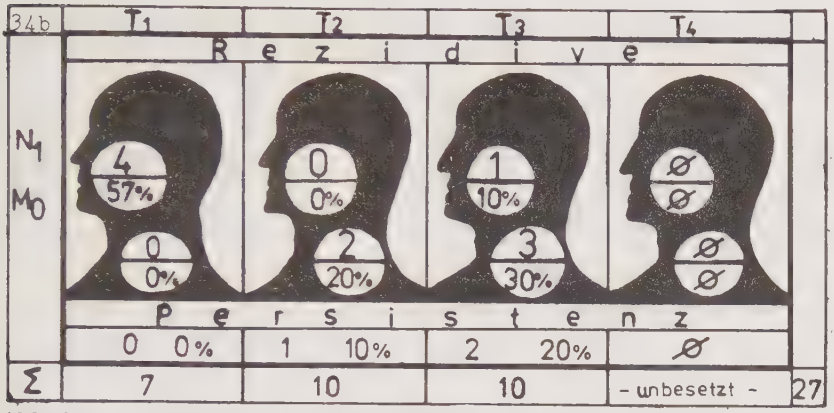


Abb.34b : Rezidive der Tumorklasse $T_iN_1M_0$ (i=1-4)

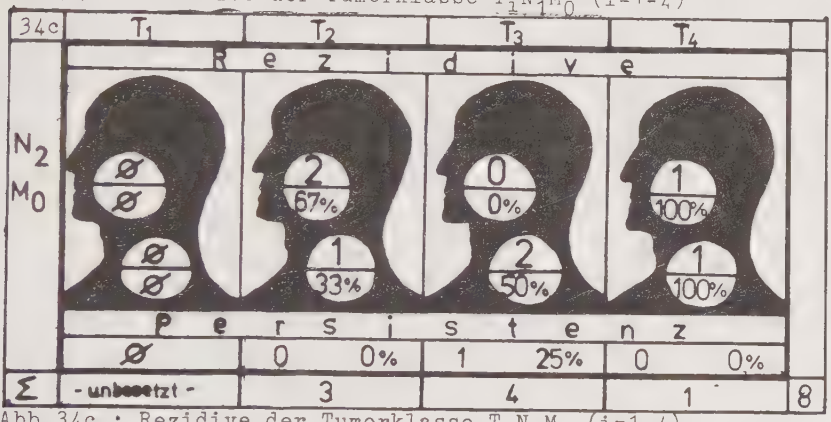


Abb.34c : Rezidive der Tumorklasse $T_iN_2M_0$ (i=1-4)

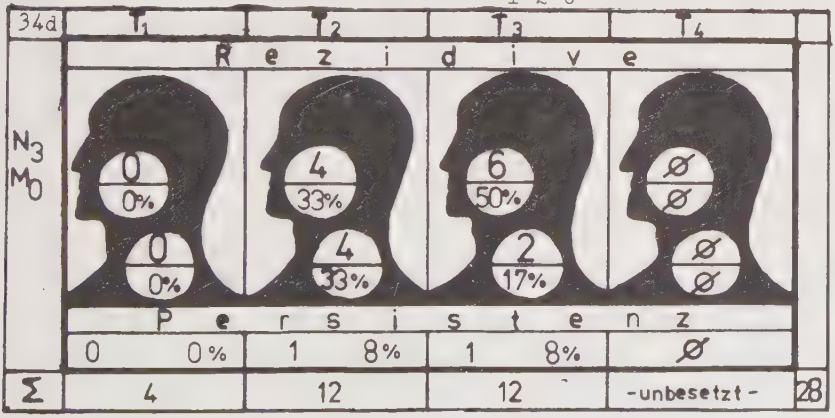


Abb.34d : Rezidive der Tumorklasse $T_iN_3M_0$ (i=1-4)

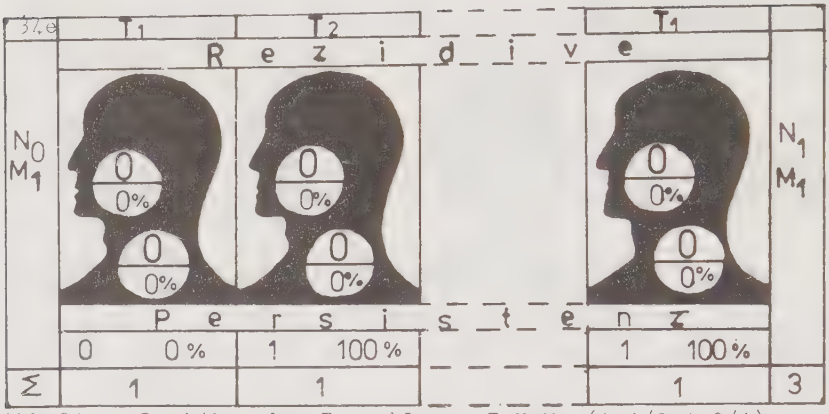


Abb.34e : Rezidive der Tumorklasse $T_iN_jM_1$ (i=1/2;j=0/1)

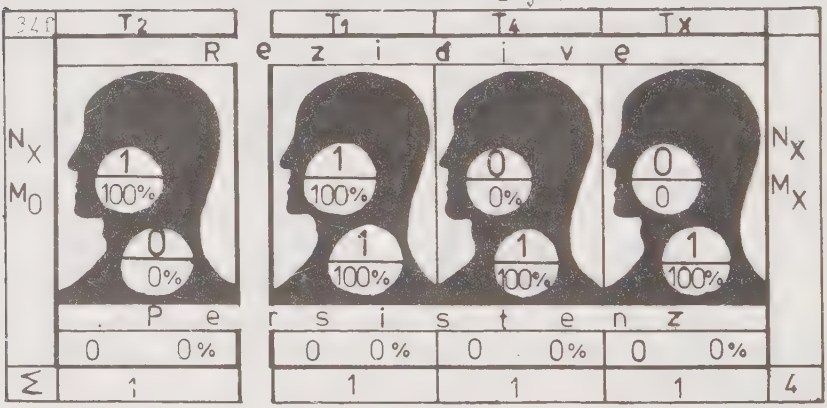


Abb.34f : Rezidive der Tumorklasse $T_iN_xM_j$ (i=1/2/4/x;j=0/x)

Mit 37% aller T_1-, 30% aller T_2- und 31% aller T_3-Karzinome trat das Lokalrezidiv - unabhängig von der Größe des Primärtumors - bei allen T-Kategorien etwa gleich häufig auf. Bei T_4-Karzinomen machte dieser Anteil zwar 50% aus, aber bei der geringen Fallzahl (n=2) sagt dies wenig aus.

Während das Rezidiv regionärer Halslymphknoten beim T_1-Status nicht aufgetreten war, ließen sich beim T_2-Status mit 19% und beim T_3-Status mit 22% deutlich höhere Rezidivquoten registrieren. Beim T_4-Status wiesen beide Fälle (=100%) Lymphknotenrezidive auf.
Die Beziehung zwischen Lymphknotenbefund und Rezidivhäufigkeit wurden schon in Tab.29 zusammengefaßt dargestellt. Es

sei nur daran erinnert, daß sich eine klare Abhängigkeit des Lokalrezidivs vom Lymphknotenstatus nicht erkennen ließ; dagegen war die Häufigkeitsfunktion zwischen Lymphknotenstatus und Halsknotenrezidiv mit ansteigendem N-Status eine zunehmende.

Wie aus Tab.29 außerdem hervorgeht, waren 54% aller Patienten, die bei Diagnosestellung einen negativen Halslymphknotenbefund zeigten, während des Beobachtungszeitraums ständig rezidivfrei; hingegen waren dies bei positivem Halslymphknotenbefund nur 33% der Fälle.

Tab.42a zeigt die 5 Karzinom-Patienten, bei denen während des Krankheitsverlaufs Fernmetastasen auftraten. Es handelte sich dabei ausschließlich um die fortgeschrittenen Stadien III und IV. Bei der geringen Anzahl von Patienten wurde keine Abhängigkeit vom Histologietyp ersichtlich; es bleibt lediglich zu erwähnen, daß 4 von diesen 5 Patienten ausschließlich radiotherapeutisch behandelt wurden.

Tab.43 demonstriert im oberen Teil die Verhältnisse bei persistierenden Tonsillenkarzinomen. Während die Mehrheit ein fortgeschrittenes Stadium besaß (III und IV), ließ sich auch hier keine Abhängigkeit vom Histologietyp erkennen und es fällt bei der durchgeführten Primärtherapie auf, daß die ausschließliche Strahlentherapie am häufigsten zur Anwendung gekommen war; 1 Fall wurde operativ-radiotherapeutisch und 1 weiterer chemotherapeutisch/radiologisch behandelt. 2 Patienten blieben wegen schlechter körperlicher Verfassung ohne Therapie (keine Tumormassen-reduzierende, sondern nur eine symptomatische Therapie). Übrigens kann die Therapie bei 2 Patienten nur als palliativ eingestuft werden, da vorhandene Halsknotenmetastasen ohne Behandlung blieben.

Auch für die verschiedenen Stadien I-IV konnten unterschiedliche Rezidivhäufigkeiten vorgefunden werden (siehe dazu auch Tab.31). Während Rezidive bei Stadium I mit einer Häufigkeit von 36% vorkamen, stieg dieser Anteil bei Stadium II auf 44% und bei Stadium III auf 48% an, um dann bei Stadium IV mit einer Rezidivhäufigkeit von 69% zu gipfeln.

Ein Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Differen-

Lokalisation d. Fernmetastase	TNM-Klassifikation	Stadium	Histologie	Behandlungsbeginn/Fernmetastasen Monate	Therapieschema		echte Überlebenszeit Monate
					Primärtumor	Halsknoten	
Lunge	$T_1N_3M_0$	IV	entdiff. Pl.E.Ca.	1	Radiotherapie	Radiotherapie	1
Lunge	$T_1N_0M_1$	IV	entdiff. Pl.E.Ca.	8	Radiotherapie	Radiotherapie	9
Lunge	$T_3N_3M_0$	IV	mäßig verhorn. Pl.E.Ca.	3	palliative Tumortonsillektomie + Radiotherapie	Radiotherapie	3
Knochen	$T_3N_3M_0$	IV	verhorn. Pl.E.Ca.	1	Radiotherapie	Radiotherapie	3
Leber	$T_3N_0M_0$	III	entdiff. Pl.E.Ca.	12	Radiotherapie	Radiotherapie	3

Tab.42a: Übersicht über die Lokalisation, den Aufnahmebefund, die Behandlung und die Prognose der 5 im Untersuchungszeitraum aufgetretenen Fernmetastasen. Das Therapieschema bezieht sich jeweils auf die durchgeführte Primärtherapie; die schon bei Diagnosestellung vorhandene Fernmetastase des Patienten mit $T_1N_0M_1$-Status war radiotherapeutisch zunächst mit Erfolg versorgt worden.

- K a r z i n o m e -

Generalierungsort	Stadium	Histologie	Behandlungsbeginn/Generalisierg. Monate	Therapieschema	echte Überlebenszeit Monate
Leber + Knochenmark (Wirbelkörper)	I	lymphoretikul. Sarkom	8	Tumortonsillektomie* + Radiotherapie (Tons.+Hals)	10
Leber + Knochenmark (Wirbelkörper)	IV	zentroblast. mal.Lymphom	2	Tumortonsillektomie* + Radiotherapie (Tons.+Hals) + Chemotherapie	12

*Tumortonsillektomie aus diagnostischen Gründen

Tab.42b : Übersicht über Ort der Generalisierung, Aufnahmebefund, Behandlung und Prognose der 2 im Untersuchungszeitraum aufgetretenen Generalisierungen von m a l i g n e n L y m p h o m e n

TNM	Stadium	Histologie	Therapieschema		Überlebenszeit Monate	
			Primärtumor	Halsknoten		
					echt	zens.
		K a r z i n o m e				
$T_1N_1M_1$	IV	entdiff.	vollständige Tumortonsillektomie + Radiatio	-	-	4
$T_3N_1M_0$	III	verhorn.	Radiatio	Radiatio	-	6
$T_3N_2M_0$	IV	verhorn.	chemotherapeutisch-radiologisch		4	-
$T_2N_3M_0$	IV	entdiff.	Radiatio	Radiatio	2	-
$T_3N_1M_0$	III	entdiff.	Radiatio	-	-	4
$T_2N_0M_1$	Zweittumor	entdiff.	unbehandelt		0	-
$T_3N_3M_0$	IV	mäßig verhorn.	unbehandelt		0	-
$T_2N_1M_0$	III	verhorn.	Radiatio	Radiatio	8	-
		m a l i g n e L y m p h o m e				
	IV	zentrobl.-zentrozyt. mal.Lymph.	palliative Tumortonsillektomie + Radiatio + Chemotherapie	Radiatio	-	3
	IV	Immunozytom	chemotherapeutisch-radiologisch		-	16
	?	chronisch-lymphat. Leukämie	Radiatio	Radiatio	5	-
	I	Immunoblast.mal. Lymphom	diagnostische Tumortonsillektomie + Radiatio	-	-	2

Tab.43 : Aufnahmebefund, Therapieschema und Prognose von 8 Tonsillenkarzinomen und 4 malignen Tonsillenlymphomen, die entweder mit oder ohne Primärtherapie persistierten.

zierungsgrad der registrierten Plattenepithelkarzinome ließ sich insoweit feststellen (siehe dazu Tab.38a), als der verhornende Differenzierungstyp 75% Rezidive aufwies, dieser Anteil mit abnehmendem Differenzierungsgrad abfiel und schließlich beim entdifferenzierten Plattenepithel-Ca. 44% betrug.

Bei der folgenden Schilderung der Verhältnisse bei malignen Lymphomen sei nurmehr auf die Tabellen 32, 38b u.c verwiesen. Von den an der HNO-Klinik der Universität Tübingen im Untersuchungszeitraum behandelten 29 malignen Tonsillenlymphomen bekamen 31% (9 von 29 Pat.) ein Rezidiv, also im Gegensatz zu den Karzinomfällen nur ein schwaches Drittel; 55% (17 von 29 Pat.) blieben während des gesamten Beobachtungszeitraums rezidivfrei und bei 14% (4 von 29 Pat.) persistierte der Tumor, zeigte sich also therapieresistent. Der Anteil der persistierenden Tumorfälle lag demnach bei den malignen Lymphomen doppelt so hoch wie bei den Karzinomen (= 7%). Von den 29 Lymphompatienten bekamen 10% (3 Pat.) ein Lokalrezidiv und 7% (2 Pat.) jeweils ein zervikales oder mediastinales (gleichzeitig axilläres und iliakales) Lymphknotenrezidiv; eine Generalisierung der Lymphomerkrankung - sowohl in Leber als auch in Knochenmark - trat ebenfalls in 7% (2 Pat.) ein.

Infolge geringer Besetzung der Stadien II-IV mit ungewissem Aussagefehler behaftet deutete sich mit fortschreitendem Stadium eine zunehmende Rezidivquote an. Wurden in Stadium I noch 24% Rezidive gezählt, kletterte diese Quote in Stadium II auf 60% und in Stadium III auf 100%. Stadium IV verzeichnete zwar nur 33% Rezidive, dafür zeigte aber der Rest mit 67% eine Persistenz über die Dauer der Behandlung hinaus auf. - Entsprechend erwies sich auch die Rezidivfreiheit (= bleibende Remissionshäufigkeit) vom Stadium abhängig: Waren in Stadium I mit 71% noch bei fast 3/4 der Patienten bleibende Remissionen zu verzeichnen, sank dieser Anteil in Stadium II auf 40% und die Stadien III und IV waren hier erst gar nicht mehr vertreten.

Hinsichtlich histologischem Differenzierungstyp bzw.niedrig und hohem Malignitätsgrad maligner Lymphome können wegen geringer Besetzung keine Aussagen gemacht werden (vgl.Tab. 38b und c). Tab.42b zeigt die beiden Patienten, bei denen nach malignem Lymphom ein generalisiertes Rezidiv auftrat, und Tab.43 im unteren Teil die 4 Patienten, bei denen das maligne Lymphom persistierte.

Das zeitliche Auftreten lokaler und regionärer Rezidive bei den Tonsillenkarzinompatienten veranschaulicht Abb.35a.

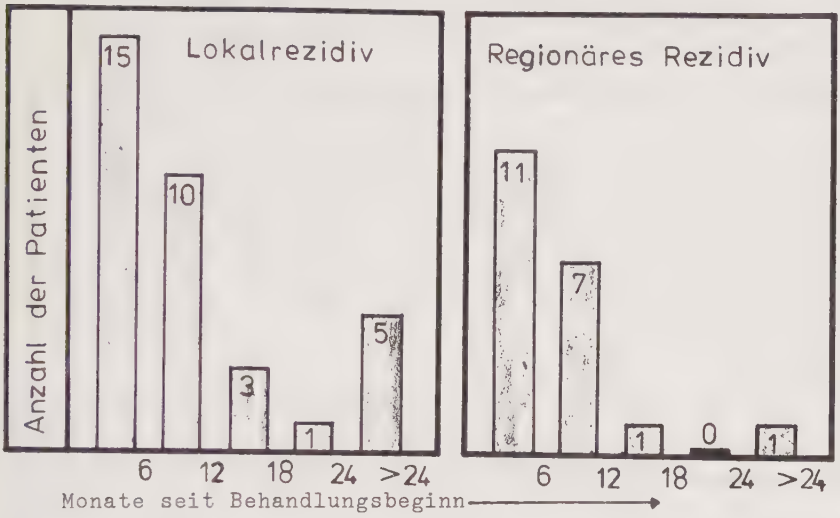


Abb.35a : Inzidenz der Lokalrezidive und regionären Halslymphknotenrezidive in Abhängigkeit von der Zeit nach Behandlungsbeginn - K a r z i n o m e -

44% aller Lokalrezidive und 55% aller Halslymphknotenrezidive traten demnach innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Später als 1 Jahr nach Behandlungsbeginn waren hingegen lediglich 26% aller lokalen und 10% aller regionären Rezidive zu verzeichnen.
Im Verlaufe der Untersuchung ergab sich, daß Frührezidive, d.h. Rezidive, die binnen 6 Monaten nach Behandlungsbeginn aufgetreten waren, kürzere Überlebenszeiten aufwiesen als Spätrezidive. Das Histogramm der Abb.35b veranschaulicht diese Verhältnisse, wobei Fernmetastasierungen mitberücksichtigt wurden: Die Überlebenszeit bei Frührezidiven betrug durchschnittlich 5 Monate - gerechnet ab Behandlungsbeginn, die der später aufgetretenen Rezidive hingegen 23 Monate. Der Median - bekanntlich gegenüber stark vom Mittelwert abweichenden Daten unempfindlicher - wies die Gruppe der Frührezidive mit einem Wert von 4 Monaten aus, die Gruppe der Spätrezidive mit einem solchen von 10 Monaten. Um über die

Signifikanz dieser Ergebnisse Gewißheit zu erhalten, wurde der Rangsummentest von Mann und Whitney durchgeführt. Als Prüfgröße ergab sich der Wert U=210,5. In Anbetracht der

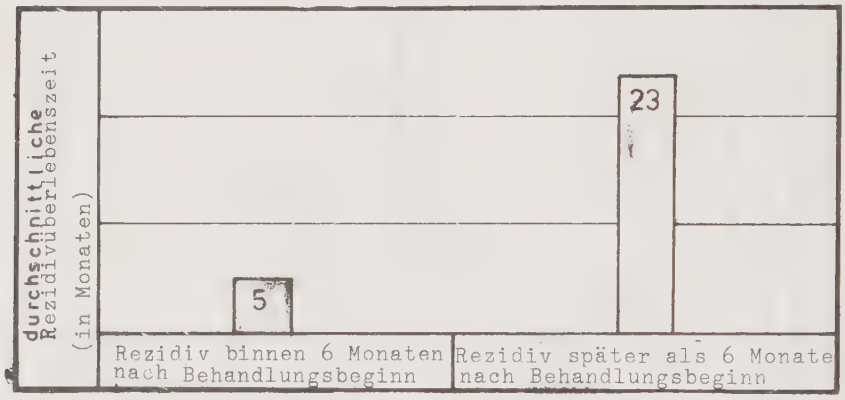


Abb.35b : Prognose der Rezidive abhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens nach Behandlungsbeginn

vorhandenen Stichprobenumfänge $n_1=26$ und $n_2=24$ (die Stichprobe mit dem größeren Umfang wird konventionell mit n_1 bezeichnet) lag der kritische Wert bei U=227+). Die Prüfgröße liegt somit unter dem kritischen Quantil, sodaß die vermutete Signifikanz auf dem Niveau von 5% bestätigt werden konnte.

Bei den maligne Lymphomen der Tonsille, die in 9 Fällen Rezidive erkennen ließen, bot sich lt.Abb.36a ein ähnliches Verteilungsbild wie bei den Karzinomen in Abb.35a.

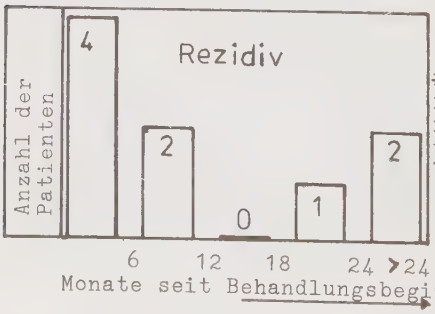


Abb.36a :
Inzidenz der Rezidive in Abhängigkeit von der Zeit nach Behandlungsbeginn
- maligne L y m p h o m e -

+) aus KRES, H.: Statistische Tafeln zur multivariaten Analysis, Springer Berlin, Heidelberg, New York S.231-237 (1975)

50% aller Rezidive maligner Lymphomerkrankungen zeigten sich innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn. Später als 1 Jahr nach Be-handlungsbeginn traten nur 25% aller Rezidive auf. Wie Abb.36b verdeutlicht, überlebten die Träger maligner Lymphome ein Frührezidiv im Durchschnitt um 19 Monate, ein Spätrezidiv um durchschnittlich 46 Monate. Die Berechnung des Medians ergab für frühere Rezidive 15 Monate, für spätere 51 Monate. Bei einem kritischen Quantil von U=1 (vgl.Fußnote auf der vorhergehenden Seite) und einer Prüfgröße von U=5 konnte hier jedoch das geforderte 5%-Signifikanzniveau im Rangsummentest von MANN und WHITNEY nicht erreicht werden.

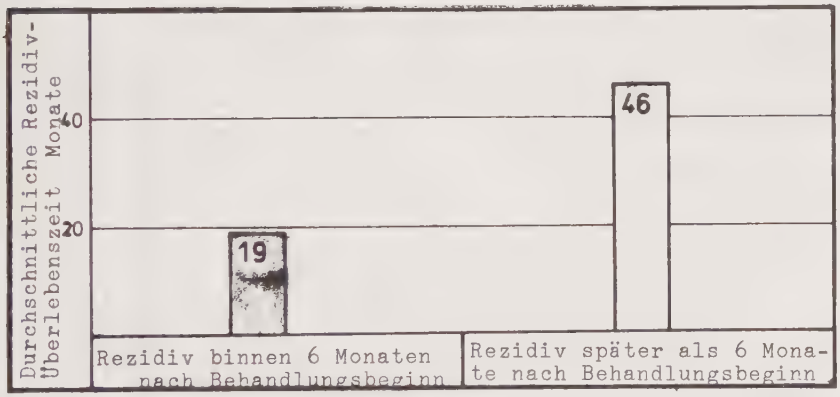


Abb.36b : Prognose der Rezidive in Abhängigkeit von der Zeit nach Behandlungsbeginn
- maligne L y m p h o m e -

Abb.37 veranschaulicht die Prognose von Patienten ohne und mit Rezidiv sowie solchen, die zu keinem Zeitpunkt vom Tumorleiden befreit waren. Dabei wurden Karzinome und maligne Lymphome zusammengefaßt. Während die Prognose bei Rezidivfreiheit mit einer 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 85% sehr günstig war, verschlechterte sie sich bei Auftritt von Rezidiven ganz massiv: Nur noch 30 bzw. 20% überlebten 3 bzw. 5 Jahre. Die Überlebenskurve bei persistierenden Tumoren läßt einen noch dramatischeren Kurvenverlauf erkennen.

Die Kurve konnte zwar nicht zu Ende gezeichnet werden, weil der letzte unter Beobachtung stehende Patient nach 16 Monaten aus der Observation ausschied, aber die Tatsache, daß nach dieser Zeit nur noch 24% lebten, demonstriert eine überaus schlechte Prognose. Anhand des Logrank-Tests wurde einerseits die Prognose bei Rezidiv mit der bei Rezidivfreiheit verglichen, wobei sich eine Prüfgröße von χ^2 =35,02 ergab. Andererseits wurden die Überlebenskurven bei Rezidiv und bei Tumorpersistenz jeweils bis zu 16 Monaten gegeneinander nach demselben Verfahren getestet; die Prüfgröße lag hier bei χ^2 =7,65. Da für beide Prüfgrößen derselbe kritische Wert $\chi^2_{0,95;1}$=3,84 gilt, wurde in beiden Tests Signifikanz auf dem 5%-Niveau erreicht.

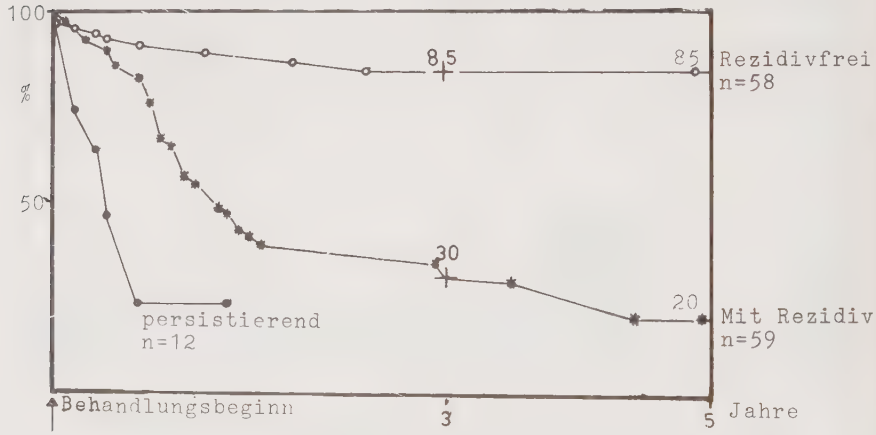


Abb.37 : Überlebenskurven für rezidivfreie Patienten, Patienten mit Rezidiven und Patienten, bei denen das Malignom persistierte (hier sind die 107 Karzinome und 29 maligne Lymphome zusammengefaßt, n_{gesamt}=136).

Betrachtet man nun die Karzinomfälle für sich (vgl.Abb.38), gleicht das Bild dem vorherigen. 81% der von einem Rezidiv verschont gebliebenen Patienten lebten länger als 3 bzw. 5 Jahre, von den Rezidivpatienten dagegen nur 26% bzw.13%. Persistierte das Karzinom, so lebte keiner der Patienten länger als 8 Monate. Die statistische Prüfung ergab für alle

3 Kurven einen signifikant voneinander verschiedenen Kurvenverlauf, denn die Prüfgröße (Logrank-Test) beim Vergleich der rezidivfreien Patienten mit den Rezidivpatienten ergab χ^2 =25,78 und beim Vergleich der Rezidivpatienten mit denjenigen, bei welchen das Karzinom persistierte, χ^2 =14,82 bei einem für beide Tests gültigen Quantil $\chi^2_{1;0,95}$=3,84.

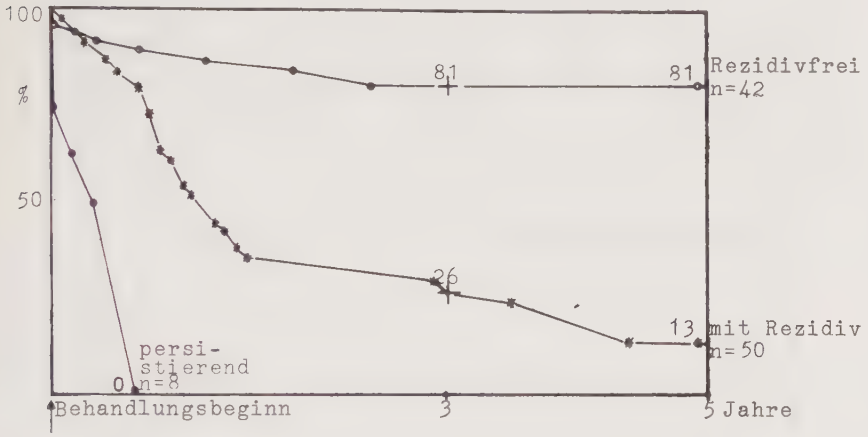


Abb.38 : Überlebenskurven für rezidivfreie Patienten, Patienten mit Rezidiven und für Patienten, bei denen der Tumor persistierte - K a r z i n o m e -

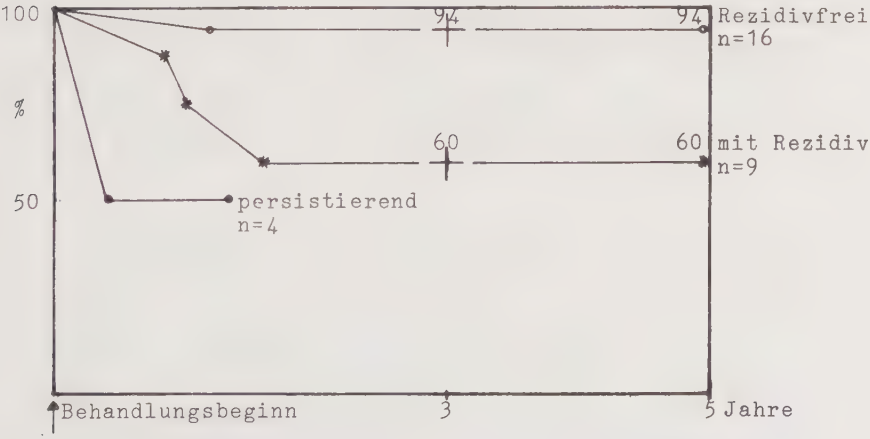


Abb.39 : Überlebenskurven für rezidivfreie Patienten, Patienten mit Rezidiven und für Patienten, bei denen der Tumor persistierte -maligne L y m p h o m e -

Abb.39 veranschaulicht die Überlebenskurven bei malignen Lymphomen (also (Non-) Hodgkin-Lymphomen). Danach lebten 94% der rezidivfreien Patienten länger als 3 bzw. 5 Jahre, bei Patienten mit Rezidiv belief sich diese Überlebensquote auf 60%. Diese unterschiedlichen Prognosen konnten im Logrank-Test erhärtet werden (Prüfgröße χ^2 =4,16, Quantil $\chi^2_{1;0,95}$= 3,84). - Die Kurve der persistierenden Lymphome ließ sich nur bis zu einer Überlebenszeit von 16 Monaten und einer Überlebensrate von 50% verfolgen; im Vergleich mit den Rezidivpatienten wurde keine Signifikanz erreicht, dies war wegen zu geringer Fallzahl ohnehin nicht zu erwarten (Prüfgröße χ^2 =0,854; Quantil $\chi^2_{1;0.95}$=3,84).

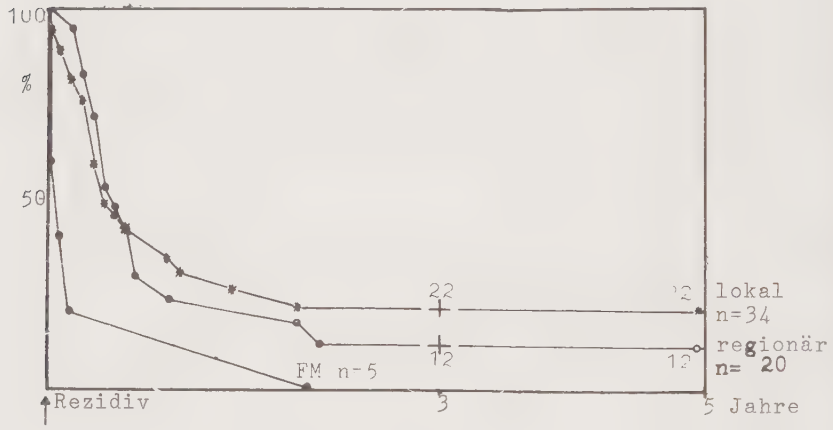


Abb.40 : Veränderte Überlebenskurven nach erfolgtem Lokalrezidiv, regionärem Halsknotenrezidiv oder nach Fernmetastasierung - K a r z i n o m e -

Was die verschiedenen Rezidivarten für die Karzinompatienten bedeuten, veranschaulicht Abb.40. Das lokale Rezidiv hatte dabei mit einer 22%-igen gegenüber dem regionären mit einer 12%-igen 5-Jahres-Rezidivüberlebensrate keine signifikant bessere Prognose (Logrank-Test: Prüfgröße χ^2 =0,04; Quantil $\chi^2_{1;0.95}$=3,84). Hingegen setzte sich die Prognose von Fernmetastasierungen deutlich zum Schlechten hin ab, wobei - verglichen mit den Lokalrezidiven - eine Signifikanz

allerdings nur knapp verfehlt wurde (Prüfgröße $\chi^2=3,66$; Quantil $\chi^2_{1;0.95}=3,84$).

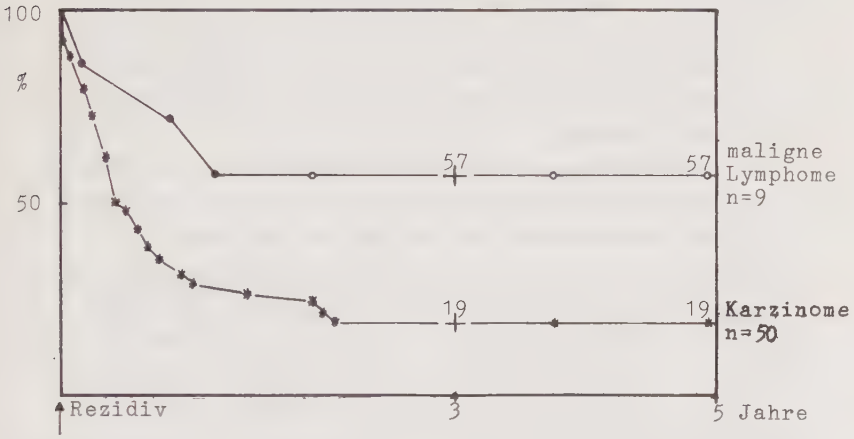


Abb.41 : zeigt die unterschiedlichen Prognosen maligner Lymphome u.v. Tonsillenkarzinomen nach erfolgtem Rezidiv

Abb.41 stellt die Prognose maligner Lymphome derjenigen von Karzinomen jeweils nach erfolgtem Rezidiv gegenüber. Danach lebte nach 3 bzw. 5 Jahren bei den Karzinomen mit jeweils 19% ein wesentlich geringerer Anteil als bei den malignen Lymphomen mit jeweils 57%. Wegen der geringen Zahl maligner Lymphome konnte jedoch keine Signifikanz auf dem 5%-Niveau erreicht werden (Prüfgröße $\chi^2=1,71$; Quantil $\chi^2_{1;0.95}=3,84$).

2.5.2 Diskussion der Ergebnisse

Rezidive / T-Status (Erg.vgl.S.204-206)

In diesem Zusammenhang wird auf denselben Diskussionspunkt auf Seite 131-133 (Kap.2.3.2) verwiesen. Danach deutet sich in der Literatur eine Zunahme des Lokalrezidivs mit wachsendem T-Status an (übersicht 27); die möglichen Ursachen, warum die eigenen Resultate nichts Entsprechendes andeuten, sind ebendort versuchsweise erörtert.

Lt. THOMAS 1972 weist die Literatur darauf hin, daß die horizontale Ausbreitung exzisierter Oropharynxläsionen die Tumortiefe immer überschreitet, und daß bei Tumorexzisaten der Schnittrand zwar makroskopisch unauffällig erscheinen mag, histologisch aber regelmäßig abnormale Mukosa zeigt. Somit wird der Begriff "field-cancerization" geprägt: als Risikogebiet eines Lokalrezidivs gilt nicht nur der Ort des ehemaligen Primärtumorzentrums, sondern auch dessen Randgebiete, ja sogar die gesamte Oropharynxmukosa. Auch MANG et al.1981 spricht hier von einer "Art generalisierter Erkrankung des Mundepithels" und weist die Rezidivtumorzellen mit Immunofluoreszenz nach. Vielleicht könnte dies ein weiterer Grund dafür sein, daß sich nicht immer eine Abhängigkeit der Lokalrezidivhäufigkeit vom T-Status zeigt. Wenn FLETCHER et al. 1967 schon das Zentrum der Primärläsion als häufigsten Rezidivort benennt, ist es bei dieser globalisierten Betrachtungsweise noch weniger verwunderlich, daß das Lokalrezidiv - wie in der eigenen Studie - als häufigste Rezidivart gilt (übersicht 27). Lediglich HUET et al.1957 hält das Lymphknotenrezidiv für häufiger als das lokale. Lt. DOYLE 1978 stellen Fehlschläge bei der Primärtumorkontrolle häufiger ein Problem dar als bei der Kontrolle von regionären Metastasen.

GELINAS et al.1973 macht die Rezidivrate darüberhinaus von der Erscheinungsform des Primärtumors abhängig: die Quote nimmt danach in der Reihenfolge der Ausbreitungsweise oberflächlich - exophytisch - infiltrativ zu, außerdem korrelierte bei ihm das Vorhandensein nekrotischer Primärläsionen mit besonders hohen Rezidivraten auch innerhalb des T-Status. Derselbe Autor macht auch auf eine erhöhte Rezidivrate aufmerksam, wenn die Tonsillenläsion den Zungengrund mitbeteiligt; als Rezidivort verbucht

er in diesem Zusammenhang bevorzugt den Zungengrund selbst (auch RIDER 1962, SEDA et al.1969).

Mit fortschreitendem T-Status werden natürlich auch Therapiemaßnahmen schwieriger und höhere Rezidivwahrscheinlichkeit ist lt. PEREZ et al.1972 und PEREZ et al.1976 (II) die Folge. Dasselbe gilt dann auch für den Lymphknotenstatus.

Rezidive / N-Status (Erg.vgl.S.204-207)

In diesem Zusammenhang wird auf den gleichlautenden Diskussionspunkt S.134-136 (Kap.2.3.2) verwiesen. Dort ist auf Literaturebene die Uneinigkeit beim Lokalrezidiv und die Übereinstimmung beim Regionär- bzw. Fernmetastasenrezidiv ersichtlich.

Fernmetastasen als Rezidive - Karzinome (Erg.vgl.S.207-208)

CARDINALE et al.1977 hält Fernmetastasen für höchst unwahrscheinlich, wenn Primärtumor und Halslymphknoten kontrollierbar waren. Nach QUENELLE et al.1979 und SHUMRICK et al.1979 ist für die Entwicklung von Fernmetastasen die Anwesenheit von Halslymphknotenmetastasen wichtiger als die Größe des Primärtumors. Ein allerdings etwas lockeres Abhängigkeitsverhältnis zwischen Fernmetastasenbildung und befallener Halslymphknotenetage deutet QUENELLE et al.1979 an: betroffene Lymphknoten in der fossa supraclavicularis, also stammnahe Affektionen machen danach eine Fernabsiedlung wahrscheinlicher. BERGER et al.1971 lehnt diese Funktion der Halsmetastasenlokalisation ab.

Häufigkeitsmäßig folgen Fernmetastasenrezidive mit weitem Abstand dem Lokal- bzw. Halsknotenrezidiv (PEREZ et al.1976 II). Lt. SHREWSBURY et al.1981 ist die Fernmetastasenquote signifikant höher bei Patienten mit Rezidiven. Nacch WIZENBERG et al.1972 sind Fernmetastasen nichts Ungewöhnliches bei fortgeschrittenem Krebs, wenn Therapiemethoden angewandt werden, die dem Patienten erlauben, ausreichend lange zu leben, um okkulte Fernmetastasen zu entwickeln.

Dabei gelten in der Literatur als hauptsächliche Fernmetastasierungsorte die schon in Übersicht 23 S.123 angesprochenen Organe: Lunge, Gehirn, Eingeweide, Skelett (auch TAPLEY et al. 1959).

Die auch in der eigenen Studie auffällige Häufung von Fernmetastasen nach alleiniger Bestrahlung sagt noch nicht unbedingt etwas Negatives über diese Therapieart aus, da wegen der

relativ geringen Belastung - gemessen an anderen Therapiearten - diese ungleich öfter bei fortgeschrittenen desolaten Fällen eingesetzt wird (auch PEREZ et al.1970 und PEREZ et al.1976 II).

Persistenz / Karzinome (Erg.vgl.S.204-207+209)

Bezüglich Radiotherapie gilt das im letzten Abschnitt Gesagte analog.

1962 stellt RIDER fest, daß die Ausbreitung der Primärläsion in den Zungengrund die häufigste Ursache für Therapiefehlschläge bzw. Persistenz sei. In Anbetracht einer größeren Wahrscheinlichkeit der Zungeninfiltration bei fortgeschrittenem T-Status ließe sich so auch ein Abhängigkeitsverhältnis vom T-Status indirekt erkennen. Zwar sind die eigenen Patienten mangels Angaben daraufhin nicht untersucht, doch spricht der größtenteils vorliegende fortgeschrittenere T-Status nicht dagegen. Zum N- und M-Status werden in dieser Beziehung von der verfügbaren Literatur keine ähnlich triftigen Angaben gemacht, doch wird eine Therapieinsuffizienz generell bei größeren Tumormassen plausibel, von therapeutisch schwer angehbaren Fernmetastasen ganz zu schweigen.

Rezidive / Stadium - Karzinome (Erg.vgl.S.207+208)

Ausführungen hierzu siehe S.136-137, Kap.2.3.2 .

Rezidive / Geschlecht - Karzinome

Die vorliegende Studie geht darauf nicht ein. TAPLEY et al.1959 erklärt die Rezidivinzidenz für beide Geschlechter ähnlich hoch.

Rezidive / Histologie - Karzinome (Erg.vgl.S.207-209)

Ausführungen hierzu siehe S.193, Kap.2.4.2 .

Rezidive / Stadium - Sarkome (Erg.vgl.S.208,210)

Ausführungen hierzu siehe S.137-138, Kap.2.3.2. Auch nach HOPPE et al.1978 ist die Freiheit von Rezidiven eindeutig eine Funktion des Stadiums.

BANFI et al.1970 wirft in Anbetracht der häufigen Rezidive maligner Lymphome im gastrointestinalen Bereich kurz nach Therapieende am Rezidivbegriff insofern Zweifel auf, indem er auf die weitere Möglichkeit eines polyzentrischen Erkrankungscharakters (sprich Zweittumorerkrankung) aufmerksam macht (siehe

auch S.128-131).

Mit einer Lokalrezidivhäufigkeit von insgesamt 4% (DUBOIS et al.1974) bis 29% (ENNUYER et al.1973) deutet auch die Literatur im Vergleich zu Karzinomen niedrigere Rezidivinzidenzen in diesem Bereich an. Dennoch sind Lokal- und Regionärrezidive nicht zu vernachlässigen (DUBOIS et al.1974, ENNUYER et al. 1973). Im Gegensatz zu Karzinomen, mit denen maligne Lymphome die Metastasierung in die regionären Lymphknoten gemeinsam haben, neigen lt. HALAMA 1971 und MÜNDNICH 1960 die Malignome des RHS zur Generalisierung innerhalb des gesamten lymphatischen Systems. Das deutet auch die eigene Studie an.

HOPPE et al.1978 erklärt Lymphknoten, und zwar vornehmlich unbehandelte, zum häufigsten Rezidivort, das Knochenmark zum zweithäufigsten; bei ihm waren Rezidive in Knochenmark und Leber immer auch verbunden mit Lymphknotenrezidiven. Auch bei MUSSHOFF et al.1974 finden sich die meisten Rezidive in Regionen mit nicht behandelten Lymphknoten, einschließlich Milz; extralymphatische Strukturen sind danach weniger häufig vom Rezidiv betroffen als lymphatische, was besonders nach Vollremission gilt; nur ein Viertel der Rezidive war lokal bzw. marginal, was in dieselbe Richtung deutet wie die eigenen Werte.

Persistenz / Stadium - Sarkome (Erg.vgl.S.209,210)
SCHREYER et al.1969 läßt sowohl bei lokaler wie auch bei regionärer Persistenz eine anwachsene Inzidienz mit fortschreitender Erkrankung erkennen. Die vorliegende Studie widerspricht dem nicht. Nach ENNUYER et al.1973 wäre es irrig anzunehmen, daß die Radiosensibilität maligner Lymphome dazu führe, daß jeder lokale Fehlschlag vermieden werden könnte.

Rezidive / Histologie - Sarkome (Erg.vgl.S.208,209,210)
Ausführung hierzu siehe S.193-194, Kap.2.4.2 . Mangels Literaturausführungen und hinsichtich der eigenen Mangelbesetzung lassen sich nur vage Feststellungen treffen.

Zeit nach Behandlungsbeginn / Lokalrezidiv - Karzinome(S.211)
Verglichen mit der Literatur finden sich die eigenen Resultate weitgehend bestätigt (übersicht 55): Lokalrezidive treten mehrheitlich binnen eines Jahres auf. KRÄNZL et al.1976 deutet darüberhinaus ein früheres Auftreten von Lokalrezidiven bei großen

übersicht 55

Zeit nach Behandlungsbeginn/Lokalrezidiv -Karzinome-		Lokalrezidive n	Nach einer bestimmten Dauer (Monate) aufgetretener Lokalrezidivanteil (Basis: Lokalrezidive insgesamt) 0- 6	7-12	13-18	19-24	>24	0 bis 36 Monate
BARKER et al.	1977		---------95%---------					
BEILER	1977		-----100%------					
FLETCHER et al.	1966	45	49%	36%	9%	2%	4%	
MATAR et al.	1973	12	------92%------			----8%---		
SCHULZ	1965		---78%---					85%
SHUKOVSKY et al	1973							92%
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	34	44%	29%	9%	3%	15%	

übersicht 56

Zeit nach Behandlungsbeginn/regionäres Rezidiv -Karzinome-		regionäre Rezidive n	Nach einer bestimmten Dauer (Monate) aufgetretener Regionärrezidivanteil (Basis: Regionärrezidive insgesamt) 0- 6	7-12	13-18	19-24	>24	0 bis 36 Monate
FAYOS et al.	1972	43	70%	14%	------16%------			
SCHULZ	1965		---85%---					90%
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	20	55%	35%	5%	0%	5%	

übersicht 57

Zeit nach Behandlungsbeginn/ Rezidiv -Karzinome-		Rezidive n	Nach einer bestimmten Dauer (Monate) aufgetretener Rezidivanteil (Basis: Rezidive insgesamt) 0- 6	7-12	13-18	19-24	>24	0 bis 36 Monate
FLETCHER et al.	1967		---80%---		---10%---			
GELINAS et al.	1973	106	---79%---		---15%---		6%	97%
GIVENS et al.	1981							96%
GLANZMANN et al	1975		---91%---		----8%---		1%	99%
MALTZ et al.	1974		--------100%--------					*
MARTIN et al.	1941	24	58%		------21%------			
PEREZ et al(II)	1976		---------80%--------					
QUENELLE et al.	1979		--------100%--------					
ROLANDER et al.	1971		-------85-90%-------					
WANG	1972		58%	18%	---15%---			99%

* Durchschnittlich 6 Monate nach Therapiebeginn

Primärläsionen an.

Zeit nach Behandlungsbeginn / regionäres Rezidiv - Karzinome
(Erg.vgl.S.211)

Gemessen an der Literatur bestätigen sich wiederum die eigenen Werte (übersicht 56): regionäre Rezidive treten mehrheitlich binnen eines Jahres auf; darin unterscheiden sie sich prinzipiell nicht von den Lokalrezidiven.

Im Gegensatz zur klinischen Diagnose eines rezidivierenden bzw.persistierenden Primärtumors, welche sich anhand einer Biopsie untermauern läßt, fällt eine solche lt.MARTIN et al. 1941 bei verdächtigen rezidivierenden oder persistierenden HalslymphKnotenmetastasen sehr viel schwerer, da infolge intensiver Strahlenbehandlung oder Operation verhärtete Bereiche von Narbengewebe vorhanden sein können, die klinisch nicht immer von einem bösartigen Geschehen differenziert werden können.

Zeit nach Behandlungsbeginn / Rezidiv - Karzinome (Erg.S.211)

Auch bei der allgemeinen Rezidivbetrachtung resultiert die größte Häufigkeit innerhalb eines bzw. zweier Jahre (übersicht 57, darüberhinaus TAPLEY et al.1959). Nach PEREZ et al.1976 II entwickeln Patienten mit größeren Läsionen frühzeitigere Rezidive als solche mit kleinen.

Wenn sich Rezidive erst 5 oder 6 Jahre später entwickeln, wirft dies nach der Meinung von FLETCHER et al.1967 die Frage auf, ob es sich dabei um echte Rezidive oder um neue Tumoren handelt.

FLETCHER et al.1967 stellt auch hinsichtlich Fernmetastasen fest, daß diese sich sehr viel verzögerter entwickeln als Lokal- und Regionärrezidive; der Autor sieht mit der Verbesserung von Primärtumor- und AdenopathieKontrolle in den längeren überlebenszeiten eine zwangsläufig größere Chance für das Auftreten von Fernmetastasen.

Hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der Rezidive gibt es aber zwischen einigen Autoren insofern Meinungsdifferenzen, daß einerseits eine Follow-up-Zeit von 2 Jahren für prognostische Betrachtungen als ausreichend betrachtet wird (MILLION et al. 1963), andererseits jedoch nur eine solche von mindestens 3 Jahren als valide gilt (KUP et al.1972, SCHULZ 1965, SOUTHWICK et al.1960, WANG 1972).

Zeit des Rezidivs nach Behandlungsbeginn / Prognose-Karzinome
(Erg.vgl.S.211-212)

Die eigene Beobachtung, daß Frührezidive prognostische Einbußen zeigen gegenüber späteren Rückschlägen, machen einige Autoren. So erkennt TAPLEY et al.1959, daß die meisten Patienten mit Rezidiven innerhalb der ersten 12 Monate nach Bestrahlung von einer weiteren Behandlung - wie auch immer geartet - nicht profitieren; hingegen ist bei Rezidiven, die erst nach Ablauf eines Jahres zum Vorschein kommen, eine weitere Therapie von definitivem Wert. Analoge Feststellungen trifft BAKER et al. 1965 nach operativem Eingriff. KUP et al.1972 sieht die gefährlichsten Rezidive binnen 19 Monaten posttherapeutisch. Demgegenüber findet FAYOS et al.1972 keine Korrelation zwischenn der Zeit des Erscheinens von Halsknotenmetastasen und Prognose.

Alles in allem wäre es durchaus denkbar, daß sich in dem zeitlichen Auftreten von Rezidiven die Aggressivität des Tumorgeschehens widerspiegelt.

übersicht 58

Zeit nach Behandlungsbeginn/ Rezidiv -Sarkome-	Rezidive n	Nach einer bestimmten Dauer (Monate) aufgetretener Rezidivanteil (Basis: Rezidive insgesamt) 0- 6	7-12	13-18	19-24	>24	0 bis 36 Monate
BANFI et al. 1970	15*	27%	27%	---27%---			
DUBOIS et al. 1974		----------100%----------					
ENNUYER et al. 1973	228+	---64%---		---21%---		15%	90%
ERBE et al. 1974	22"	---68%---					
MUSSHOFF et al.1974	32§	---66%---		---28%---		6%	97%
MUSSHOFF et al.1976	33"	---36%---		---18%---		25%	72%
WONG et al. 1975	41++	---81%---		---10%---		9%	93%
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	9	44%	22%	0%	11%	22%	

* BANFI et al.1970: ausschließliche Betrachtung von Magenrezidiven maligner Lymphome des Waldeyerrings
" maligne Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch
§ MUSSHOFF et al.1974: M.Hodgkin allgemein, nicht tonsillenspezifisch
+ ENNUYER et al. 1973: maligne Lymphome der oberen aerodigestiven Wege
++WONG et al. 1975: Non-Hodgkin-Lymphome des Kopf-Hals-Gebiets

Zeit nach Behandlungsbeginn / Rezidive - Sarkome (S.212-213)
Gemessen an den eigen Resultaten weist auch die Literatur in die gleiche Richtung (übersicht 58): Der Löwenanteil von Rezidiven maligner Lymphome liegt in den ersten beiden postherapeutischen Jahren (auch NELIS et al.1969). WERF-MESSING 1968 vertritt diesen Standpunkt unabhängig vom Rezidivort.

Zeit des Rezidivs nach Behandlungsbeginn / Prognose - Sarkome
(Erg.vgl.S.213)
Lt. DANCOT et al.1974 bedeutet ein Spätrezidiv bei malignen Lymphomen - unabhängig vom Entstehungsort des Ersttumors - nicht, daß die zukünftige Ausbreitung langsamer sein wird als bei Frührezidiven; folglich verzeichnet der Autor auch keinen prognostischen Unterschied.

Dagegen deutet sich bei LIPTON et al.1971 ein Prognoseunterschied im Sinne der vorliegenden Studie an. Ebenso plädiert WERF-MESSING 1968 für eine merklich bessere Prognose von Spätrezidiven gemessen an frühzeitigeren Fehlschläggen (allerdings wird hier erst nach Ablauf von 5 Jahren das Spätrezidiv definiert).

Hinsichtlich M.Hodgkin findet sich bei MUSSHOFF et al.1974 der Hinweis auf ein späteres Auftreten und eine bessere Prognose des Rezidivs, sofern eine Vollremission vorher eintrat.

Die eigene Studie verhält sich den Literaturergebnissen gegenüber indifferent, da sie einer statistischen Beweisführung auf Prognoseunterschied nicht standhält. Nach wie vor wäre - wie bei den Karzinomen - durchaus denkbar, daß sich hier wiederum die Aggressivität des Tumorgeschehens reflektiert.

Prognose / Rezidivfreiheit - Rezidive - Persistenz (Malignome)
(Erg.vgl.S.213-214)
Die im Ergebnisteil dargestellten Verhältnisse liegen auch auf Literaturebene vor. So haben nach OEKEN et al.1960 und SEEBER 1964 diejenigen Patienten, welche die ersten beiden Jahre nach Therapiebeginn rezidivfrei überstehen, gute Aussichten auf einen Dauererfolg. Obwohl bei MARTIN et al.1941 Kurativmethoden bei Rezidivpatienten angewendet wurden, sind 5 Jahre nach Behandlungsbeginn keine überlebenden mehr registrierbar. Bleibt die Therapie erfolglos bzw. persistiert das Malignom, bestehen

Übersicht 59

Prognose/ ohne bzw. mit Rezidiv - Karzinome -		Pat.-zahl n	Überlebensrate Angaben in Prozent nach 3 Jahren Rezidiv ohne	mit	nach 5 Jahren Rezidiv ohne	mit	Signifikanz p
BARRS et al.	1979	145		23			
CHENG et al.	1980	66			59		
MALTZ et al.	1974	36	83*	25*			
SCHREYER et al.	1969	26	100	0	71	0	
SIMON et al.	1978	95				20	
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	107	81	26	81	13	<0,05

* = 2-Jahres-überlebensrate

lt. SEEBER 1964 wenig Aussichten, die ersten 2 Jahre postthera-peutisch zu überleben.

Prognose / rezidivfreie bzw.rezidivierende/persistierende Karzinome
(Erg.vgl.S.214-215)

Der in der eigenen Studie aufgezeigte deutliche Unterschied in der Prognose von Rezidiv- und Nicht-Rezidiv-Patienten resultiert ebenso auf Literaturebene (übersicht 59, auch TERZ et al. 1967). Auf eigens sehr niedrige überlebenschancen von persistierenden Karzinomen weist SCHREYER et al.1969 hin (nach 3 Jahren keine überlebende) und geht so mit dem eigenen Ergebnis konform. Wenn das maligne Geschehen nicht kontrolliert werden kann, hat dies nach MARTIN et al.1941 Todesfolgen aufgrund verschiedener Ursachen: Erschöpfung durch Schmerz, Sepsis, Mangelernährung usw.

Prognose / rezidivfreie bzw.rezidivierende/persistierende Sarkome
(Erg.vgl.S.215-216)

Eine deutliche prognostische Differenz zwischen Rezidiv und Rezidivfreiheit gibt auch das Schrifttum zu erkennen (übersicht 60). Lt. HALAMA 1971 stimmen erst nach Ablauf von 5 Jahren die Prognosen von überlebenden Patienten mit und ohne Rezidiv wieder überein. MUSSHOFF et al.1974 plädiert für ein besseres Abschneiden von Lymphknotenrezidiven in nicht bestrahlten Regionen gegenüber lokalen bzw. marginalen Rezidiven bzw. Ausbrei-

Übersicht 60

Prognose/ ohne bzw. mit Rezidiv - Sarkome -		Pat.-zahl n	Überlebensrate Angaben in Prozent nach 3 Jahren Rezidiv ohne	mit	nach 5 Jahren Rezidiv ohne	mit	Signifikanz p
DANCOT et al.	1957	60		0		0	
FULLER et al.	1962*	278			57*	40*	
MUSSHOFF et al.	1974+	175			96	33§	
SCHREYER et al.	1969	23	100		65		
WANG	1969&	75				11	
WONG et al.	1975"	128		39"			
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	29	94	60	94	60	<0,05

* = maligne Lymphome allgemein, nicht tonsillenspezifisch; Autor hat ausschließlich Lokalrezidive berücksichtigt; aufgrund der Angaben selbst berechnet
\+ = M. Hodgkin allgemein, nicht tonsillenspezifisch
§ Patienten mit Teilremission
& = maligne Lymphome des Waldeyerrings
" = Non-Hodgkin-Lymphome im Kopf-Hals-Gebiet; 2-Jahres-Progn.

tung in die Milz; ebenso schneidet nach ihm die Krankheitsausdehnung per continuitatem besser ab als die metastatische sprich saltatorische. WANG hält 1969 vor allem Halslymphknotenrezidive in kaudalen Anteilen für unheilverkündend. WERF-MESSING kann hingegen 1968 keinen prognostischen Unterschied des Rezidivorts erkennen.

Daß die Aussichten nach erfolgtem Rezidiv insgesamt trotzdem nicht ganz so schlecht sind wie bei den karzinomatösen Rezidiven, darüber informieren zumindest die neueren Studien in übersicht 60 (auch LIPTON et al.1971 und WONG et al.1975). In dieser Beziehung finden sich die eigenen Resultate bestätigt. EASSON et al. bei PAPILLON 1974 demonstriert erstmals, daß nach einer überlebenszeit von 10-15 Jahren die Lebenserwartung derjenigen der Normalbevölkerung gleicher Geschlechts- und Altersverteilung ähnlich ist.

MUSSHOFF et al.1974 macht aussichtsreiche Prognosen nicht unbedingt nur von Rezidivfreiheit abhängig, sondern räumt sekundären Vollremissionen nach erfolgtem Rezidiv immer noch recht gute Chancen ein; eine Vollremission nimmt nach ihm eine solch zentrale Bedeutung für die Prognose ein, daß sich sogar

übersicht 61

Prognose/ ohne bzw. mit Rezidiv - Karzinome -	Pat.-zahl n	überlebensrate Angaben in Prozent nach 5 Jahren Rezidiv lokal	regionär	Fernm.	Signifikanz p
BERGER et al. 1971	243			14	
PETROVICH et al.1980	205	15			
QUENELLE et al. 1977	50	6+		0+	
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	29	22	12	0	>0,05

+ = unbestimmte Zeitangabe

selbst der Versuch lohnt, eine Vollremission nach lediglich erfolgter Teilremission zu erzielen anhand eines zweiten Behandlungsdurchgangs.

Lt. HEILMEYER und MUSSHOFF bei PAPILLON 1974 wird die Rezidivwahrscheinlichkeit nach einer 10-jährigen Überlebenszeit in kompletter Remission vernachlässigbar klein. PAPILLON 1974 plädiert jedoch für einen frühzeitigeren Indikator für die Endprognose: 5 Jahre Rezidivfreiheit beinhaltet eine 80-95%ige Chance auf permanente Heilung. Das weist auch ENNUYER et al. 1972 nach.

Indem sich die Prognose in der Reihenfolge Vollremission - rezidivierend - persistierend auch bei MUSSHOFF et al.1974 und SCHREYER et al.1969 verschlechtert, deuten die eigenen Resultate offenbar zutreffende Verhältnisse an. Träger eines persistierenden malignen Lymphoms überleben bei SCHREYER et al.1969 3 Jahre nicht.

Prognose / Rezidivort - Karzinome (Erg.vgl.S.216-217)

Schlüssige Ergebnisse hinsichtlich untereinander differierender Prognosen des Lokal-, Regionär- und Fernmetastasenrezidivs liefert - wie die vorliegende Studie - auch die Literatur nicht (übersicht 61).

Gegenüberstellung der Prognosen / rezidivierte Karzinome - rezidivierte Sarkome (Erg.vgl.S.217)

Hierzu macht die verfügbare Literatur zwar keine Angaben, doch wäre der - allerdings nicht signifikante - Prognoseunterschied

in der eigenen Studie wegen des ohnehin schon allgemein besseren Abschneidens von Sarkomen sprich malignen Lymphomen (s.S. 196-198) nur konsequent.

2.6 Therapie

Die Strategie bei der Behandlung von Tonsillenmalignomen stellt sich in der Regel folgende Aufgaben: Bekämpfung des Primärtumors einerseits und Ausschaltung von Tumorabsiedelungen in sekundär mitbetroffenen Organstrukturen andererseits. Während diese mitbetroffenen Organstrukturen sich bei den Karzinomfällen in erster Linie in den regionären Halslymphknoten erschöpfen, umfassen sie in der Gruppe der malignen Lymphome nicht nur den Halsbereich, sondern das gesamte retikulohistiozytäre System (RHS).
Da sich unter anderem auch aus diesem Grund das therapeutische Vorgehen in beiden Sparten voneinander unterscheidet, werden im folgenden Primärtumor- und Halslymphbahn-Therapie jeweils von Karzinomen getrennt abgehandelt, im Anschluß daran die Therapieergebnisse bei malignen Lymphomen, wobei diese - ihrem Naturell als Systemerkrankung und der Therapieart Rechnung tragend - in einem einzigen Kapitel dargestellt werden.

2.6.1 Therapie des Primärtumors von Tonsillenkarzinomen

2.6.1.1 Ergebnisse

Für die Behandlung des Primärtumors vom Karzinomtyp stehen 3 Therapieverfahren zur Wahl: Operation, Radiatio und Chemotherapie. Diese können entweder als Monotherapie zur Geltung kommen oder miteinander kombiniert werden.
Zunächst sei erwähnt, daß 2 Patienten wegen ihres desolaten körperlichen Zustandes unbehandelt blieben (s.Tab.43).
Die Chemotherapie fand dort Anwendung, wo das Karzinomstadium relativ weit fortgeschritten war und der kurative Erfolg allein durch Operation und/oder Radiotherapie als zweifelhaft angesehen werden mußte und wo es der Allgmeinzustand des Patienten zuließ. Von den obengenannten Therapiemöglichkeiten wurde in der HNO-Klinik Tübingen die Chemotherapie als Monotherapie nicht durchgeführt. Lediglich 7 Patienten (= 7% der Karzinome) wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums in Verbindung mit einer Radiotherapie (2 Patienten) oder in Anwendung eines kombiniert operativ-radiologischen

Verfahrens (5 Patienten) zusätzlich chemotherapeutisch behandelt. Hier wurden in der Regel die Zytostatika Methotrexat, Vincristin und Bleomycin im Rahmen des Heidelberger Schemas (Chemotherapie nach Weidauer) gemeinsam eingesetzt mit Gabe der Schutzfaktoren Inosin, Leukoverin und Thymidin. Darüber hinaus kam auch die 2-Komponententherapie Methotrexat/Bleomycin zum Zuge.

Tab.44a stellt unter anderem die prognostisch relevanten Daten nach Chemotherapie in 2 Gruppen heraus: a) in Kombination mit Operation und Radiotherapie, b) in Kombination mit alleiniger Radiotherapie. In Anbetracht der geringen Patientenzahl beider Gruppen lag es nahe, alle chemotherapierten Patienten (7) zusammenzufassen. Hierbei zeigte sich eine allgemeine Rezidivquote von 43 % (3 von 7), 29% (2 v.7) erlitten ein Lokalrezidiv und 43% (3 von 7) ein Halsknotenrezidiv. Das Karzinom eines Patienten - entsprechend 14% - erwies sich als therapierefraktär, und 43% (3 von 7) ent-

Durchgeführte Therapie	Lokalrezidiv	Halsknotenrezidiv	Fernmetastasen	Persistenz	Rezidivfrei
Operation n= 3	1 33%	- -	- -	- -	2 67%
Radiotherapie n=44	20 45%	7 16%	4 9%	4 x) 9%	12 27%
Operation + Radiotherapie n=51	11 22%	10 20%	1 2%	1 x) 2%	25 49%
Operation + Radioth. + Chemother. n= 5	2 40%	3 60%	- -	- -	2 40%
Radiotherapie + Chemotherapie n= 2	- -	- -	- -	1 50%	1 50%
unbehandelt n= 2	- -	- -	- -	2 100%	- -
Σ n=107	34 32%	20 19%	5 5%	8 7%	42 39%

Tab.44a : Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahl der Therapieform des Primärtumors

x) hier verbirgt sich je 1 Patient mit positivem Halsknotenbefund, der nur am Primärtumor therapiert wurde; gilt demnach als palliativ therapiert (vgl.Tab.43)

durchgeführte Therapie	STADIUM									
	I		II		III		IV		?	
Operation n =3	-	-	2	67%	1	33%	-	-	-	-
Radio-therapie n=44	3	7%	4	9%	21x)	48%	14	32%	2	4%
Operation+Radio-therapie n=51	8	16%	10	20%	15	29%	18x)	35%	-	-
Operation+Radioth. +Chemother. n= 5	-	-	-	-	1	20%	2	40%	2	40%
Radiotherapie+Chem-otherapie n= 2	-	-	-	-	1	50%	1	50%	-	-
unbehandelt n= 2	-	-	-	-	-	-	1	50%	1	50%
Σ n=107	11	10%	16	15%	39	36%	36	34%	5	5%

Tab. 44b :Absolute und relative Häufigkeiten der bei den Therapieformen des Primärtumors vertretenen Stadien
x) siehe Fußnote in Tab. 44a

wickelten kein Rezidiv. Tab.44c schlüsselt u.a. das operative Vorgehen dieser Gruppe noch näher auf, was aber wiederum sehr kleine Patientenkollektive zur Folge hat. Die mit Chemotherapie angegangenen Stadien sind aus Tab.44b und 44d ersichtlich.
Den Verlauf der Überlebenskurve für die 5 Patienten mit einer kombiniert operativ/radiologisch/chemotherapeutischen Behandlung demonstriert Abb.42a, ebenso die Überlebenskurve der beiden radio-chemotherapeutisch behandelten Patienten.

Die operative Monotherapie in Form einer transoralen Tumortonsillektomie wurde nur bei 3 (3%) der Karzinompatienten durchgeführt (siehe Tab.44a-e). Hierbei handelte es sich entweder um lokal begrenzte Karzinome des Stadiums II, die lt. histologischer Kontrolle durch den Pathologen überall im gesunden Gewebe exzidiert worden waren und bei denen mangels Compliance auf Seiten des Patienten von einer zusätzlichen Radiotherapie abgesehen wurde, oder - so in einem Fall - um ein Karzinom mit Stadium III, dessen postoperative Radiotherapie vom Patienten ebenfalls abgelehnt wurde, nach-

durchgeführte Therapie		Lokal-rezidiv	Lymphkn. Rezidiv	Fernmet astasen	Per-sistenz	Rezidiv frei
Operation: vollständige Tumor-TE	n= 3	1 33%	- -	- -	- -	2 67%
Radiatio	n=44	20 45%	7 16%	4 9%	4 x) 9%	12 27%
postoperative Radiatio	palliative Tumor-TE n=12	2 17%	2 17%	1 8%	- -	5 42%
	vollständige Tumor-TE n=18	6 33%	2 11%	- -	1 x) 6%	10 56%
	Blockresektion n=10	- -	5 50%	- -	- -	5 50%
	laterale Pharyngo-tomie n= 8	2 25%	- -	- -	- -	3 38%
prä- u. postop. Radiatio	palliative Tumor-TE n= 1	- -	- -	- -	- -	1 100%
	vollständige Tumor-TE n= 2	1 50%	1 50%	- -	- -	1 50%
Op. + Radiatio + Chemotherapie	vollständige Tumor-TE n= 1	1 100%	1 100%	- -	- -	- -
	laterale Pharyngo-tomie n= 2	- -	1 50%	- -	- -	1 50%
	Blockresektion n= 2	1 50%	1 50%	- -	- -	1 50%
Chemotherapie + Radiatio	n= 2	- -	- -	- -	1 50%	1 50%
unbehandelt	n= 2	- -	- -	- -	2 100%	- -
Σ	n=107	34 32%	20 19%	5 5%	8 7%	42 39%

Tab. 44c : Absolute und relative Häufigkeiten diverser prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahl der Therapieform des Primärtumors (operative Therapie näher aufgeschlüsselt)
TE = Tonsillektomie
x) siehe Fußnote in Tab. 44a

durchgeführte Therapie		STADIUM I		II		III		IV		?	
Operation: vollständige Tumor-TE n= 3		-	-	2	67%	1	33%	-	-	-	-
Radiatio n=44		3	7%	4	9%	21 x)	48%	14	32%	2	4%
postoperative Radiatio	palliative Tumor-TE n=12	-	-	5	42%	2	16%	5	42%	-	-
	vollständige Tumor-TE n=18	7	39%	2	11%	3	17%	6 x)	33%	-	-
	Blockresektion n=10	-	-	-	-	6	60%	4	40%	-	-
	laterale Pharyngotomie n= 8	1	12,5%	1	12,5%	4	50%	2	25%	-	-
prä-u. postoperative Radiatio	palliative Tumor-TE n= 1	-	-	-	-	-	-	1	100%	-	-
	vollständige Tumor-TE n= 2	-	-	2	100%	-	-	-	-	-	-
Op. + Radiatio + Chemotherapie	vollständige Tumor-TE n= 1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100%
	laterale Pharyngotomie n= 2	-	-	-	-	-	-	2	100%	-	-
	Blockresektion n= 2	-	-	-	-	1	50%	-	-	1	50%
Chemotherapie + Radiatio n= 2		-	-	-	-	1	50%	1	50%	-	-
unbehandelt n= 2		-	-	-	-	-	-	1	50%	1	50%
Σ n=107		11	10%	16	15%	39	36%	36	34%	5	5%

Tab. 44d :Absolute und relative Häufigkeiten der bei den Therapieformen des Primärtumors vertretenen Stadien (operative Therapie näher aufgeschlüsselt)
TE=Tonsillektomie
x) siehe Fußnote in Tab. 44a

	Lokal-rezidiv		Lymphkn.-Rezidiv		Fernmet-astasen		Per-sistenz		Rezidiv frei		STADIUM I		STADIUM II		STADIUM III		STADIUM IV		STADIUM ?	
vollständige Tu-TE n= 3	1	33%	-	-	-	-	-	-	2	67%	-	-	2	67%	1	33%	-	-	-	-
Radiatio n=44	20	45%	7	16%	4	9%	4 x)	9%	12	27%	3	7%	4	9%	21 x)	48%	14	32%	2	4%
palliative Tu-TE+Rad. n=13	2	15%	2	15%	1	8%	-	-	6	46%	-	-	5	38%	2	15%	6	46%	-	-
vollst. Tu-TE +Radiatio n=20	7	35%	3	15%	-	-	1 x)	5%	11	55%	7	35%	4	20%	3	15%	6 x)	30%	-	-
große Op.+ Radiatio n=18	2	11%	5	28%	-	-	-	-	8	44%	1	6%	1	6%	10	55%	6	33%	-	-
vollst.Tu-TE+ Rad.+Chem. n= 1	1	100%	1	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100%
große Op.+Rad. +Chem. n= 4	1	25%	2	50%	-	-	-	-	2	50%	-	-	-	-	1	25%	2	50%	1	25%
Radiatio+ Chem. n= 2	-	-	-	-	-	-	1	50%	1	50%	-	-	-	-	1	50%	1	50%	-	-
unbehandelt n= 2	-	-	-	-	-	-	2	100%	-	-	-	-	-	-	-	-	1	50%	1	50%
Σ n=107	34	32%	20	19%	5	5%	8	7%	42	39%	11	10%	16	15%	39	36%	36	34%	5	5%

Tab. 44e :Absolute und relative Häufigkeiten diverser prognostisch relevanter Daten (1. Teil) bzw. der vertretenen Stadien (2. Teil) bezogen auf die Besetzungszahl der Therapieform des Primärtumors (die großen operativen Eingriffe wie laterale Pharyngotomie und Blockresektion zusammengefaßt)
Tu-TE = Tumortonsillektomie
x) siehe Fußnote in Tab. 44a

dem es lokal vollständig exzidiert war. Der zuletzt genannte Patient verstarb nach 17 Monaten tumorbedingt, die beiden anderen trugen zensierte Überlebenszeiten. In diesem Fall (33%) war ein lokales Rezidiv zu verzeichnen, die beiden anderen blieben rezidivfrei (67%). Abb.42a verdeutlicht die Überlebenskurve dieser 3 operativ monotherapierten Patienten. Hinsichtlich einer geringen Besetzung der bisher beschriebenen Therapieformen konnten hier statistisch keine relevanten Vergleichsschlüsse gezogen werden.

Zusammen mit den kombiniert operativ behandelten Patienten kam die operative Therapie als Primärtumorbehandlung insgesamt 59mal zur Anwendung, was einem Anteil von 55% aller erhobenen Karzinome entspricht. Tab.45 beinhaltet alle operativ behandelten Karzinome und stellt durchgeführte Teilresektionen angrenzender Gebiete abhängig von der Operationstechnik heraus. Auch die Häufigkeitsverhältnisse der angewandten operativen Techniken sind aus dieser Tabelle ersichtlich.

		transorale Lokalresektion		laterale Pharyngotomie		Monoblockresektion		Σ	
		37	63%	10	17%	12	20%	59	100%
Dabei angrenzende Teilresektionsgebiete	Zungengrund	12	32%	8	80%	10	83%	30	51%
	Gaumensegel	9	24%	2	20%	4	33%	15	25%
	Unterkiefer	-	-	3	30%	12	100%	15	25%
	laterale Rachenwand	-	-	4	40%	6	50%	10	17%
	Mundboden	-	-	-	-	4	33%	4	7%
	Spatium parapharyngeum (unter Belassung der A. carotis)	-	-	-	-	2	17%	2	3%

Tab.45 : Absolute und relative Häufigkeiten verschiedener operativer Therapieformen von Karzinomen mit Überblick über die Resektion mitbetroffener Nachbargebiete abhängig von der operativen Therapieform des Primärtumors

Je nach Größe des Primärtumors, Metastasierung und Allgemeinzustand wurden einzelne operative Vorgehensweisen bevorzugt. Die transorale Lokalresektion sprich Tumortonsillektomie - eine erweiterte Form der Tonsillektomie - war hauptsächlich indiziert bei Primärtumoren der Kategorie $T_{1;2}$, mitunter fand sie auch Anwendung bei ausgedehnteren Karzinomen der Kategorie T_3, wenn der Allgemeinzustand ein aufwendigeres operatives Vorgehen nicht zuließ; operativ konnte der Tumor auf diese Weise oft nur unvollständig entfernt werden, es wurde so aber eine Tumorverkleinerung vor einsetzender Strahlentherapie erzielt. Die Tumortonsillektomie war häufig nicht nur als therapeutische Maßnahme zu betrachten, sondern auch als diagnostische, wenn sie als Erstmaßnahme zur histopathologischen Diagnosestellung anstelle einer Probeexzision durchgeführt wurde. Vorwiegend aus diesem Sachverhalt heraus ist es zu erklären, warum schon 30% der Tumortonsillektomien vor Einweisung in die HNO-Klinik Tübingen vom niedergelassenen HNO-Arzt durchgeführt worden waren.
Die laterale Pharyngotomie wurde ebenfalls bei $T_{1;2}$-Tumoren eingesetzt, vorwiegend aber nur dort, wo wegen der Primärtumorlokalisation ein größerer Einblick in den Mesopharynx hergestellt werden mußte. Die Monoblockoperation (umfaßt u.a. eine Unterkieferteilresektion) mit dazugehörigem Neck-Dissection-Präparat wurde vorwiegend dann angestrebt, wenn der retromolare Schleimhautbereich, Zungengrund, Mundboden, Unterkiefer oder die seitliche Mesopharynxwand in erheblichem Ausmaß mitbefallen war (siehe Tab.45), kurzum bei $T_{3;4}$-Karzinomen und außerdem bei T_2-Tumoren, wenn die Lymphabflußwege tumorös verbacken waren und zusammenhängendes entartetes Gewebe zwischen Primärtumor und regionären Metastasen (N_3-Kategorie) zu erwarten war; bei Einbruch des Karzinoms in die Carotis wurde jedoch von einem derartigen Eingriff abgesehen.

Die Radiotherapie - als Monotherapie eingesetzt - umfaßte mit 44 Behandelten nach dem kombiniert operativ/radiotherapeutischen Vorgehen die zweitgrößte Patientengruppe (siehe

Tab.44a u. b), kam demnach bei 41% aller Karzinompatienten zur Geltung. Sie galt als indiziert, wenn die Größe des Primärtumors eine operative Entfernung - auch im Hinblick auf die körperliche Verfassung - als ungeeignet erscheinen ließ, aber auch, wenn der Patient in eine Operation nicht einwilligte. So wurden auch 3 der 4 doppelseitigen Karzinome und 3 der 4 lymphoepithelialen Karzinome einer Radiomonotherapie unterworfen. In der Regel wurde die Strahlentherapie als Gegenfeldbestrahlung der Primärtumorregion durchgeführt bis zu einer Herddosis von 60-70 Gy. Am häufigsten wurden ultraharte Röntgenstrahlen des Betatrons oder des Linearbeschleunigers (Linac) eingesetzt. Seltener bevorzugte man die Telekobaltbestrahlung oder im Sinne der Mischtechnik (Booththerapie) auch ultraharte Röntgenstrahlung bis zur Herddosis von 30-35 Gy, danach dann Aufsättigung mit Telekobalt.

Im allgemeinen begann die Radiotherapie in Großfeldern, die sowohl Primärtumor als auch regionäre Halslymphknoten umfaßten, bis zu einer Herddosis von 30-35 Gy, dann wurde bis zur vollen Tumordosis (60-70 Gy) in verkleinerten (Steh-) Feldern aufgesättigt, die sich getrennt konzentrierten auf Primärtumor und regionäre Halslymphknoten. Generell erfolgte die Bestrahlung bis zur vollen Tumordosis fraktioniert in Einzeldosen von 2 Gy.
Bei Diagnosestellung gehörten von den ausschließlich radiotherapierten Patienten 7 % dem Stadium I an, 9 % dem Stadium II, 48% dem Stadium III und 32% dem Stadium IV. 4% konnten keinem Stadium zugeordnet werden (siehe Tab.44b,d+e). 64% dieser radiomonotherapierten Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv: 45% ein lokales und 16% ein regionäres Rezidiv, 9% entwickelten Fernmetastasen (siehe Tab.44a,c+e). Unter diesen 9% mit Fernmetastasen befand sich 1 Patient, der schon bei Diagnosestellung eine Fernmetastase aufwies; in Anbetracht seines frühen Primärtumor- und Lymphknotenstatus (T_1N_0) wurde die solitäre Fernmetastase ebenfalls strahlentherapeutisch - zunächst mit Erfolg- behandelt (siehe Tab.42a). 27% des strahlenbehandelten Pa-

tientenkollektivs blieben von Rezidiven verschont. Bei den noch verbleibenden 4 Patienten (9%) widerstand das Karzinom einer Strahlentherapie, allerdings erhielt davon 1 Patient (2%) mit Stadium III ($T_3N_1M_0$) aufgrund seines schlechten Allgemeinzustandes nur eine palliative Strahlentherapie ausschließlich des Primärtumors mit 50 Gy (Tab.43). Da im folgenden mögliche prognostische Unterschiede verschiedener Therapieformen ausschließlich unter kurativem Gesichtspunkt interessieren, wurden palliativ behandelte Patienten von der Berechnung der Überlebenskurven ausgeschlossen, so auch dieser oben erwähnte radiotherapierte Patient, dessen zensierte Überlebenszeit aus Tab.43 ersichtlich ist.

Das kombiniert chirurgisch-radiotherapeutische Vorgehen machte mit 51 Behandlungen - entsprechend 48% der Karzinome - die stärkste Gruppe aus: 48 Patienten wurden postoperativ bestrahlt, bei 3 weiteren erfolgte eine prä- und postoperative Radiotherapie. Aufgrund dieser schwach repräsentierten Gruppe konnten zwischen der postoperativ und der prä-/postoperativ bestrahlten Patientengruppe keine statistisch relevanten Vergleiche angestellt werden. Daher sind beide Gruppen sowohl zusammengefaßt (Tab.44a,b+e) als auch getrennt (Tab.44c+d) dargestellt.
Nach erfolgter Operation und abgeschlossener Wundheilung wurde in der Regel fraktioniert in Einzeldosen von 2 Gy mit den schon bei der Radiomonotherapie besprochenen Bestrahlungstechniken bis zur vollen Tumordosis von 60-70 Gy bestrahlt. Davon hatten die 3 prä- und postoperativ bestrahlten Patienten schon vor dem chirurgischen Eingriff ca.20 Gy erhalten. Unter den kombiniert operativ/radiotherapeutisch Behandelten insgesamt befanden sich lt. Tab.44b 16% mit Stadium I, 20% mit Stadium II, 29% mit Stadium III und 35% mit Stadium IV. Die allgemeine Rezidivhäufigkeit des auf diese Art therapierten Kollektivs lag bei 41%: lokale Rezidive traten dabei in 22% der Fälle auf, Halslymphknotenrezidive in 20% und Fernmetastasen in 2% der Fälle (Tab.44a). 1 Patient, der schon bei Diagnosestellung eine Fernmetastase aufwies ($T_1N_1M_1$; siehe Tab.43) war lediglich tumortonsil-

lektomiert und am Primärtumor bis 50 Gy bestrahlt worden; folglich war diese Therapie eine palliative und das Tumorleiden persistierte. Mit 49% war bei dieser kombiniert chirurgisch-radiologischen Therapie die höchste Rate von Rezidivfreiheit zu verzeichnen. Bei 5 Patienten war infolge zu kurzer Beobachtungs- bzw. Überlebenszeit nicht bekannt, ob ihr Karzinom rezidivierte oder nicht. Aus dem schon besprochenen Gesichtspunkt heraus blieb auch in der kombiniert operativ-radiotherapeutisch behandelten Gruppe der eine oben erwähnte palliativ behandelte Patient in der Berechnung der Überlebenskurve unberücksichtigt (zensierte Überlebenszeit in Tab.43 ersichtlich).
Vergegenwärtigt man sich noch einmal die allgemeine Rezidivquote der Radiomonotherapierten mit 64% und die der kombiniert operativ-radiotherapeutisch Behandelten mit 41%, so fällt das prognostisch erreichte Resultat bei der chirurgisch-radiotherapeutischen Kombinationsbehandlung besser aus als bei der Radiomonotherapie. Belief sich die Quote der Lokalrezidive nach Radiomonotherapie auf 45% (s.Tab.44a), lag sie nach operativ-radiotherapeutischem Vorgehen mit 22% nur rund halb so hoch, während sich die Quoten der regionären Lymphknotenrezidive nach beiden therapeutischen Maßnahmen mit 16 bzw. 20% in etwa die Waage hielten. Fernmetastasierte und therapierefraktäre Karzinome konnten mangels Fallzahl in beiden Therapiegruppen nicht schlüssig miteinander verglichen werden, während sich bei Rezidivfreiheit wiederum die Vorteile einer Kombinationsbehandlung profilierten: 27% blieben nach Radiomonotherapie ohne Rezidiv, dagegen 49% nach chirurgisch-radiotherapeutischer Kombinationsbehandlung. Die übrigen therapeutischen Verfahrensweisen (Tab.44a) waren nur dürftig besetzt und hielten deshalb keinem Vergleich stand.
Da es nun verschiedene operative Techniken gibt (vollständige und unvollständige Tumortonsillektomie, laterale Pharyngotomie, Monoblockresektion), erweckte es ein gewisses Interesse, inwieweit sich die verschiedenen operativen Vorgehensweisen auf die prognostischen Ergebnisse auswirkten. Daher sind in Tab.44c-e die operativen Eingriffe näher auf-

geschlüsselt. Tab.44c+d differenzieren noch zwischen rein postoperativer und prä-/postoperativer Radiatio. Aufgrund der unterbesetzten letztgenannten Sparte aber waren die beiden Kollektive miteinander nicht vergleichbar und Tab.44e faßt sie deshalb zusammen.

Stellte man bereits bei der Operation des Patienten fest, daß das Karzinom nicht vollständig resezierbar war bzw. reichte Tumorgewebe histologisch bis an den Schnittrand heran, dann handelte es sich um eine palliative Tumoroperation, die jedoch verbunden mit einer Strahlentherapie in kurativer Absicht durchgeführt wurde. Dies war relativ häufig bei der Tumortonsillektomie - als kleinstem operativem Eingriff - der Fall (in 13 von 33 Fällen). Bei den größeren operativen Verfahrensweisen - laterale Pharyngotomie, Monoblockresektion - ließ sich ein solcher Sachverhalt nicht registrieren.

Die allgemeine Rezidivquote lag bei der mit Radiotherapie kombinierten palliativen Tumortonsillektomie bei 38%, bei der mit Radiotherapie kombinierten vollständigen Tumortonsillektomie bei 40%; diejenige der größeren chirurgischen Eingriffe verbunden mit Radiotherapie erreichte mit 39% einen praktisch identischen Wert; im einzelnen rezidivierten 25% der lateral pharyngotomierten Karzinome und 50% der monoblockresezierten, wobei hier jedoch ausschließlich die Stadien III und IV vertreten waren (Tab.44c). Lokal rezidivierten 15% der palliativ tumortonsillektomierten kombiniert radiotherapeutisch behandelten Karzinome (s.Tab.44e), während dies bei 35% der vollständig tumortonsillektomierten kombiniert radiotherapeutisch behandelten Karzinome der Fall war. Die größeren operativen Eingriffe verzeichneten in Verbindung mit einer Radiotherapie mit 11% am wenigsten Lokalrezidive: 25% der lateral pharyngotomierten Karzinome und bemerkenswerterweise keines der monoblockresezierten rezidivierte lokal (Tab.44c). Lymphknotenrezidive entwickelten mit 15% (Tab.44e) beide Sparten der Tumortonsillektomie gleich häufig, dagegen waren bei den größeren chirurgischen Eingriffen 28% derartige Rezidive zu verbuchen: keines der lateral pharyngotomierten Karzinome zeigte ein Lymphknoten-

rezidiv, dagegen 50% der blockresezierten (Tab.44c). Fernmetastasen und Therapierefraktärität traten zu selten auf, um die diversen operativen Vorgehensweisen miteinander vergleichen zu können. Rezidivfreiheit verteilte sich auf die kombiniert operativ-radiotherapeutisch behandelten Patienten folgendermaßen: 46% der palliativ Tumortonsillektomierten blieben rezidivfrei, 55% der vollständig Tumortonsillektomierten und 44% der mit einer größeren Operation Behandelten (Tab.44e), d.h. 38% der lateral Pharyngotomierten und 50% der Blockresezierten entwickelten kein derartiges Rezidiv.

Demnach kehrten sich die Verteilungsverhältnisse beiden regionären Rezidiven verglichen mit den lokalen um: verzeichneten die größeren operativen Eingriffe die wenigsten Lokalrezidive, so entwickelten sich hier Lymphknotenmetastasen fast doppelt so häufig wie bei den kleineren chirurgischen Eingriffen der Tumortonsillektomien.

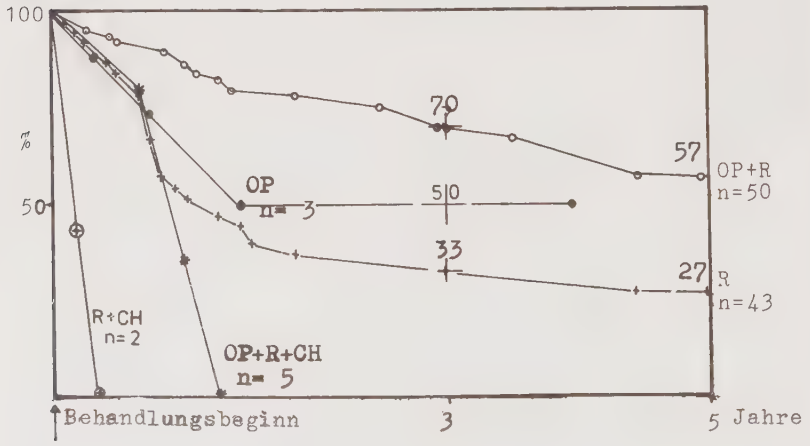


Abb.42a : Überlebenskurven für Karzinome abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen nicht näher differenziert)

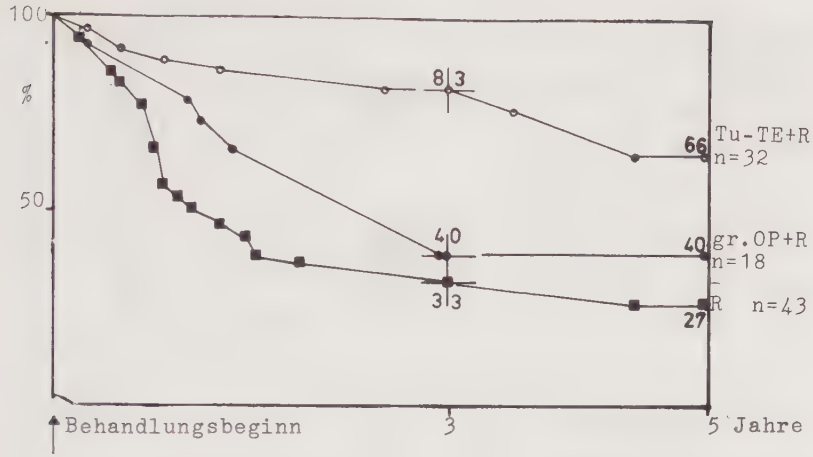
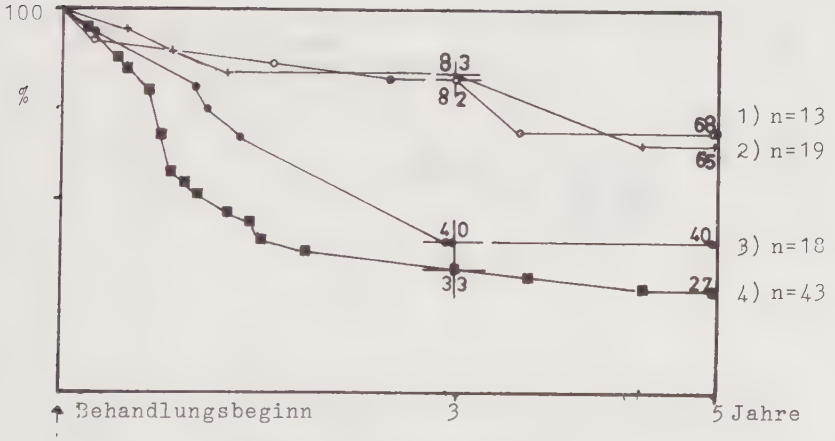
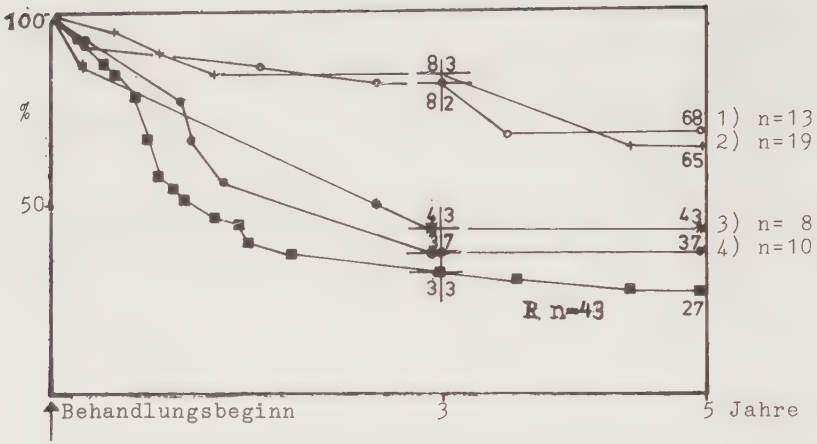


Abb. 42b : Überlebenskurven für Karzinome abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen in kleine und große Eingriffe differenziert)



1)= pall.Tu-TE+R 2) = vollst.Tu-TE+R,
3)= gr.OP+R, 4) = R

Abb.42c : Überlebenskurven für Karzinome abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen in Tumortonsillektomien und großen Eingriff differenziert)



1) pall.Tu-TE+R, 2)vollst.Tu-TE+R
3) laterale Ph.+R 4)Blockresektion+R

Abb.42d : Überlebenskurven für Karzinome abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen in Tumortonsillektomien und laterale Pharyngotomie bzw. Blockresektion differenziert)

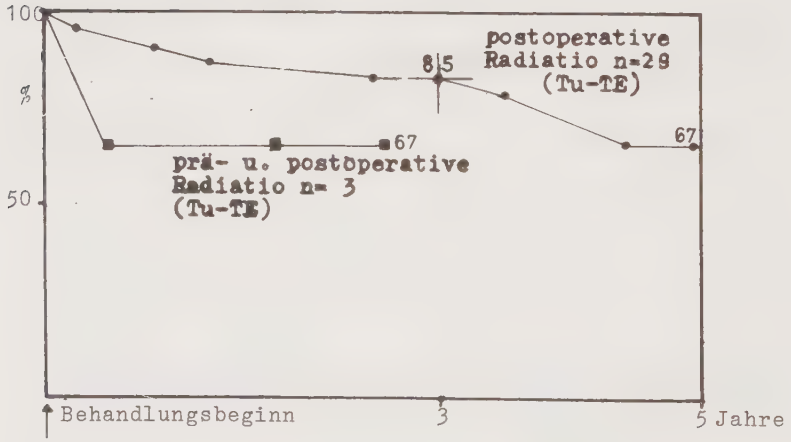


Abb.42e : Überlebenskurven für Karzinome, die
1. nach der Tumortonsillektomie o d e r
2. vor u. nach Tumortonsillektomie
bestrahlt wurden

Vergegenwärtigt man sich Abb.42a, dann fällt das günstigste Ergebnis bei der Überlebenszeit der komb.operativ-strahlentherapeutisch behandelten Gruppe zu. Mit 70% Überlebenden nach 3 bzw.57% nach 5 Jahren lag dieses Kollektiv prognostisch eindeutig günstiger als das radiomonotherapierte mit 33 bzw. 27%. Die Überlebenskurve der ausschließlich chirurgisch behandelten Gruppe mußte mangels Fallzahl bereits nach 48 Monaten abgebrochen werden, wobei nach 3 Jahren noch 50% lebten. Operativ/radio/chemotherapeutisch behandelte Patienten wiesen demgegenüber eine überaus schlechte Prognose mit keinem Überlebenden nach 15 Monaten vor, radio/chemotherapeutisch behandelte eine noch schlechtere mit 0 Überlebenden schon nach 4 Monaten. Jedoch läßt die geringe Fallzahl der beiden letztgenannten Gruppen ein statistisch gesehen unsicheres Ergebnis vermuten.
Zum Vergleich dieser registrierten Prognosen wurden statistische Tests mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

Vergleich von Therapieart	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=
R	OP+R	16,31	3,84
OP	OP+R	0,27	
OP+R+CH	OP+R	3,54	
OP+R+CH	R	0,01	
R+CH	OP+R	16,87	
R+CH	R	5,38	
R+CH	OP	2,00	
OP+R+CH	OP	1,82	

Demnach zeigte sich zwischen Radiomonotherapie und kombiniert chirurgisch/radiologischer Therapie ein signifikanter Unterschied. Bei operativer Monotherapie und chirurgisch/radiologisch/chemotherapeutischem Vorgehen ergab sich jeweils kein signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf gegenüber den übrigen Therapieformen; auch der Vergleich dieser beiden Therapieformen gegeneinander erbrachte keine Signifikanz. Hingegen war die Prognose der radio/chemotherapeutisch behandelten Patienten signifikant verschieden

von der der operativ/radiotherapeutisch behandelten bzw. der ausschließlich radiotherapeutisch behandelten. Beim Vergleich dieses radio/chemotherapeutischen Verfahrens mit dem rein operativen ergab sich wiederum kein signifikanter Unterschied.

Differenziert man das operative Vorgehen genauer (Tab.42b-d), zeigte sich bei den kombiniert Tumortonsillektomierten/Radiotherapierten mit 83% nach 3 und mit 66% nach 5 Jahren die günstigste Prognose. Vollständig und palliativ Tumortonsillektomierte waren sich dabei in ihren Überlebenskurven lt. Abb.42c recht ähnlich: 83 bzw. 65% der vollständig Tumortonsillektomierten und 82 bzw. 68% der auf gleiche Weise palliativ resezierten Karzinomträger lebten länger als 3 bzw. 5 Jahre. Wesentlich ungünstiger sah es bei den größeren Eingriffen kombiniert mit einer Radiotherapie aus. 40% überlebten 3 bzw. 5 Jahre, wobei gemäß Tab.42d laterale Pharyngotomie mit 43% und Blockresektion mit 37% nach 3 bzw. 5 Jahren dicht beieinander lagen. Allerdings lag die Radiomonotherapie mit nur 33% Überlebenden nach 3 und 27% nach 5 Jahren prognostisch noch schlechter (Tab.42a-d).

Um die errechneten Überlebenszeiten statistisch miteinander zu vergleichen, wurden wiederum Logrank-Tests durchgeführt:

Vergleich von Therapieart	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=
Tu-TE+R	gr.OP+R	3,53	
Tu-TE+R	R	11,81	
gr.OP+R	R	2,56	
vollst.Tu-TE+R	R	7,89	
pall. Tu-TE+R	R	5,69	3,84
vollst.Tu-TE+R	gr.OP+R	1,82	
pall. Tu-TE+R	gr.OP+R	1,76	
vollst.Tu-TE+R	pall.Tu-TE+R	0,0003	
laterale Ph.+R	Blockres.+R	0,38	

Signifikante Unterschiede herrschten folglich zwischen der Überlebenszeit der tumortonsillektomierten kombiniert be-

strahlten Gruppe und der radiomonotherapierten. Dabei demonstrierte die Untergruppe der vollständig und die der palliativ Tumortonsillektomierten jeweils für sich alleine signifikant verschiedene Prognosen gegenüber dem Kollektiv der Radiomonotherapierten, während sie sich beim gegenseitigen Vergleich als voneinander nicht unterschiedlich erwiesen. In allen übrigen Vergleichen konnten keine signifikant prognostischen Unterschiede belegt werden. So beim Vergleich der lateral Pharyngotomierten mit den Monoblockresezierten- beide als Untergruppen des großen operativen Eingriffs, dem jeweils eine Radiatio nachgeschaltet war. Alle Signifikanzberechnungen auf prognostische Unterschiede bei diesen großen operativen kombiniert radiotherapeutischen Verfahrensweisen gegenüber dem mit Radiotherapie kombinierten Lokaleingriff einer Tumortonsillektomie - sei diese vollständig oder palliativ ausgeführt - fielen negativ aus, ebenso ein Vergleich dieses Kollektivs mit dem radiomonotherapierten. Da sich laterale Pharyngotomie und Blockresektion prognostisch ähnlich waren (siehe oben), gilt für jedes dieser Verfahren das bei großen Eingriffen insgesamt Gesagte.

In Abb.42e wurde versucht, evtl. bestehende prognostische Unterschiede zwischen prä-/postoperativer und postoperativer Radiatio herauszustellen. Da von den 3 Patienten der erstgenannten Gruppe 1 palliativ und 2 vollständig tumortonsillektomiert worden waren, sind sie dem Gesamtkollektiv der Tumortonsillektomierten gegenübergestellt. Es machte sich statistisch kein signifikanter Unterschied bemerkbar (Prüfgröße $\chi^2=2,19$; Quantil $\chi^2_{0,95;1}=3,84$).

Betrachtet man die Tab.44b,d u.e, so fällt auf, daß die Tumorstadien bei den einzelnen Therapieformen in unterschiedlichem Ausmaße vertreten waren und folglich ein unterschiedlich selektiertes Krankengut zur Behandlung gelangte, was die Prognose u.U. erheblich beeinflussen kann. Aus diesem Grund besteht zwischen den einzelnen Therapieformen in Abbild. 42a-e nur eine bedingte Vergleichsmöglichkeit. Um eine Basis und damit eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu schaffen, wurden die Prognosen in Abb.43a-e stadienabhängig be-

rechnet. Aufgrund der Patientenzahlen war aber im allgemeinen nur noch für das radiomonotherapeutische und das chirurgisch/radiologische Vorgehen eine Kurvenberechnung möglich. Aus demselben Grund mußten die Stadien I und II zusammengefaßt werden; danach war immer noch mangels Fallzahl keine genauere Aufschlüsselung der operativen Technik möglich. Um bei den fortgeschrittenen Stadien III und IV die einzelnen operativen Techniken zu vergleichen, mußten auch diese beiden Stadien zusammengefaßt werden, da 4 operativ voneinander verschiedene Vorgehensweisen ein starkes Splitting bedeuten. 2 von vornherein palliativ ausgelegte Maßnahmen (s.o.) fanden wiederum keine Berücksichtigung.

Stadium	Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	χ^2-Quantil 0,95;1=
I+II	OP+R	R	2,86	3,84
III	OP+R	R	5,84	
IV	OP+R	R	8,90	
IV	OP+R	OP+R+CH	0,57	

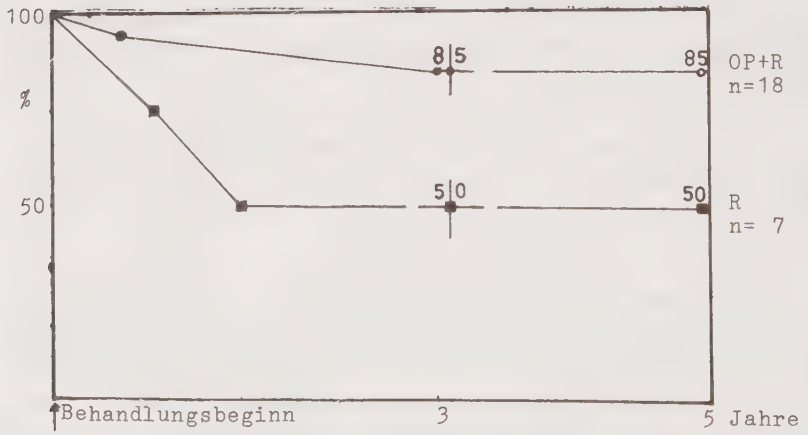


Abb.43a : Überlebenskurven für Karzinome der Stadien I+II abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen nicht näher differenziert)

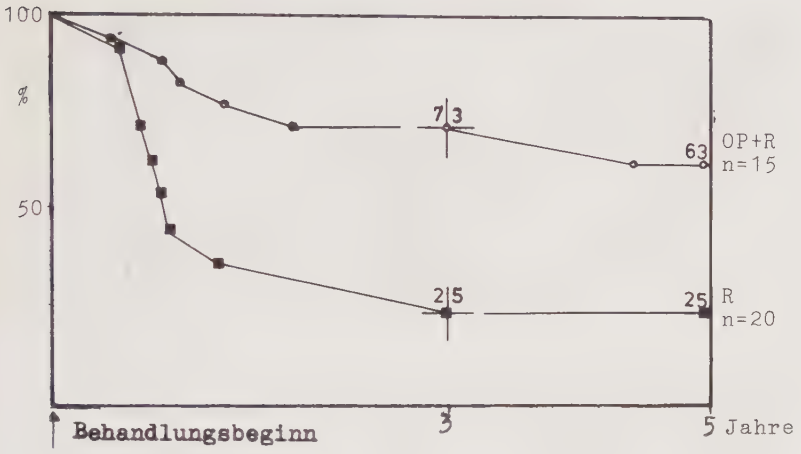


Abb.43b : Überlebenskurven für Karzinome des Stadiums III abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen nicht näher differenziert)

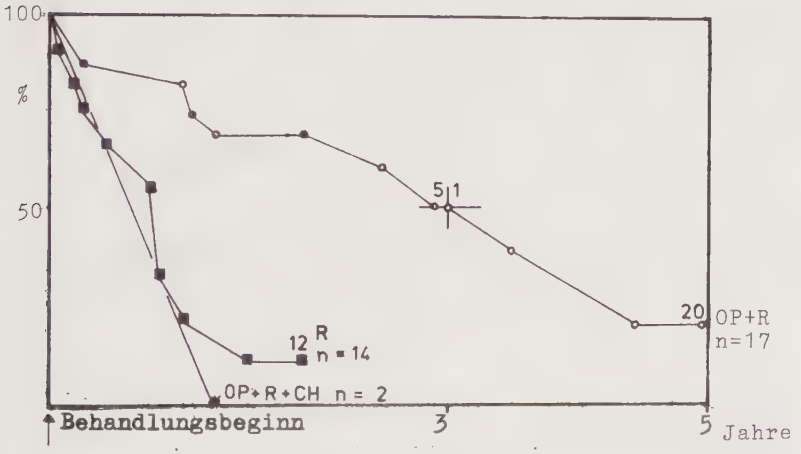
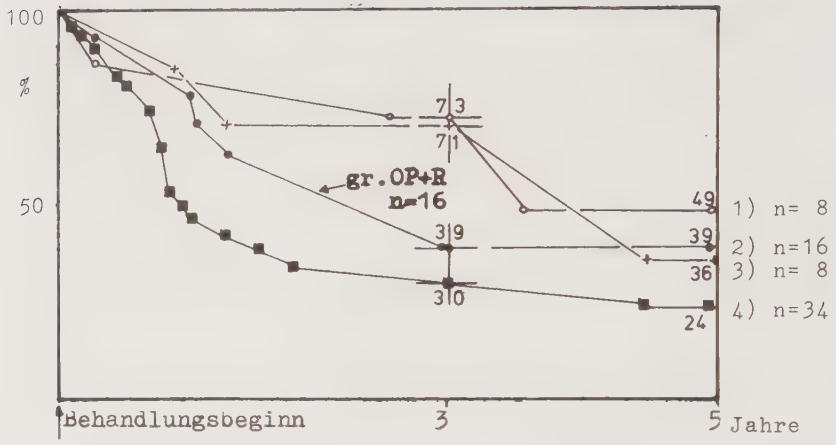


Abb.43c : Überlebenskurven für Karzinome des Stadiums IV abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen nicht näher differenziert)



1) pall.Tu-TE+R 2) gr.OP+R 3) vollst.Tu-TE+R
4) R

Abb.43d : Überlebenskurven für Karzinome der Stadien III+IV abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen in Tumortonsillektomien und großen Eingriff differenziert)

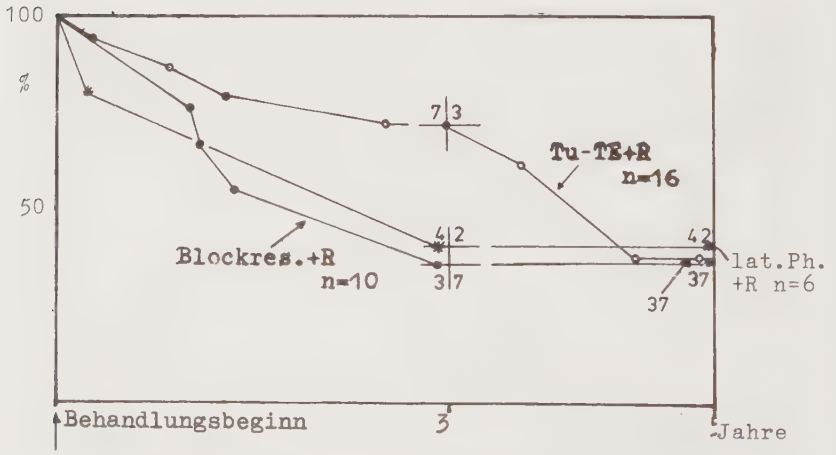


Abb.43e : Überlebenskurven für Karzinome der Stadien III+IV abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen in Tumortonsillektomie allgemein und laterale Pharyngotomie bzw. Blockresektion differenziert)

Lt. Abb.43a-c boten kombiniert operativ/radiotherapeutisch behandelte Karzinome unabhängig vom Stadium die günstigste Prognose. 85% der auf diese Weise behandelten Patienten mit den Stadien I oder II lebten länger als 3 bzw. 5 Jahre und damit jeweils 35 Prozentpunkte mehr als im radiomonotherapeutisch behandelten Kollektiv, doch hielt dieses Ergebnis einer statistischen Signifikanzprüfung auf prognostischen Unterschied nicht stand (s.o.). Im Stadium III lebten 73% nach 3 und 63% nach 5 Jahren, demnach 48 bzw. 38 Prozentpunkte mehr als in der rein strahlentherapeutisch behandelten Gruppe; dabei erwies sich dieser Unterschied als signifikant. Bei Stadium IV der kombiniert chirurgisch/radiotherapeutisch behandelten Patienten lebten nach 3 bzw. 5 Jahren noch 51 bzw.20%, während die Überlebenskurve der Radiomonotherapierten schon nach 23 Monaten bei 12% abgebrochen werden mußte, da hier alle noch lebenden Patienten als "zensiert"ausschieden. Ein daraufhin abermals durchgeführter Logrank-Test deutete auch hier auf signifikanten Unterschied (s.o.). Es wurde noch versucht, bei Stadium IV auf kombiniert operativ/radio-/chemotherapeutisch behandelte Karzinompatienten einzugehen, von denen schon nach Ablauf von 15 Monaten keiner mehr lebte, doch mangels Fallzahl ergab sich kein signifikanter Unterschied zu der optisch immerhin deutlich besser abschneidenden Gruppe der operativ/radiotherapeutisch behandelten Karzinome.

Die Abb.43d+e untersuchen, ob sich ein Unterschied in den Überlebenskurven zwischen den verschiedenen Operationstechniken bei gleichem Erkrankungsstadium bemerkbar macht. Um hier überhaupt stadienabhängige Kurven zu gewinnen, mußten mangels Fallzahl - wie schon oben erwähnt - die Karzinomstadien III und IV zusammengezogen werden. Mehrere Logrank-Tests untersuchten die gewonnenen Resultate (s.nächste Seite oben). Sämtliche kombiniert strahlentherapeutisch/operativen Therapieformen jeweils für sich allein gesehen zeigten eine günstigere Prognose als die alleinige Radiatio. Lebten lediglich 30 bzw. 24% Radiomonotherapierte nach Ablauf von 3 bzw.5 Jahren, verbuchte die Kombination Tumor-

Logrank-Tests zu Abb.43d+e:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1=}$
Tu-TE+R	R	3,84	
Tu-TE+R	gr.OP+R	0,06	
gr.OP+R	R	3,51	
vollst.Tu-TE+R	R	1,81	
pall.Tu-TE+R	R	2,63	3,84
vollst.Tu-TE+R	gr.OP+R	0,0001	
pall.Tu-TE+R	gr.OP+R	0,23	
vollst.Tu-TE+R	pall.Tu-TE+R	0,002	
laterale Ph.+R	Blockres. +R	1,09	

tonsillektomie/Radiatio nach derselben Zeit 73 bzw. 37% Überlebende, die Kombination großer operativer Eingriff/ Radiatio beidesmal 39%. Dabei waren sich vollständige und palliative Tumortonsillektomie - jeweils kombiniert mit einer Radiatio - mit 71 bzw. 36% und 73 bzw. 49% im Kurvenverlauf relativ ähnlich; ebenfalls demonstrierten die laterale Pharyngotomie mit jeweils 42% und die Monoblockresektion mit jeweils 37% einen aneinander weitgehend angeglichenen Kurvenverlauf. Der bei 3 Jahren nach Therapie deutlich vorhandene prognostische Unterschied zwischen einfacher Tumortonsillektomie und größerem operativem Eingriff (laterale Pharyngotomie bzw. Blockresektion) bestand darüberhinaus 5 Jahre nach Therapie nicht mehr.
Alles in allem muß wohl das relativ günstige Abschneiden der Tumortonsillektomie überhaupt und der palliativ ausgeführten Tumortonsillektomie im besonderen hervorgehoben werden.
Anhand der oben angeführten Testergebnisse verifizierte sich ein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf lediglich zwischen Tumortonsillektomie/Radiatio und Radiomonotherapie. Alle übrigen Tests erbrachten keine signifikanten prognostischen Unterschiede. Dabei wurde im Vergleich des großen chirurgischen Eingriffs mit der Radiomonotherapie das geforderte Quantil nur relativ knapp verfehlt, was den

Gedanken an eine evtl.doch bestehende unterschiedliche Prognose begünstigt, wäre die operativ behandelte Gruppe an Mitgliederzahl stärker vertreten gewesen. Doch - wie schon erwähnt - wird das Patientengesamtkollektiv bei einer Differenzierung von verschiedenen Operationstechniken stark gesplittet.

Lt.Abb.16 wurde die Überlebenschance u.a. vom Status des Primärtumors beeinflußt. Daher sind in den Abb.44a-c die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen einander nocheinmal gegenübergestellt, diesmal bei Patienten mit identischem T-Status. Die zahlreichen Therapiearten sorgten wiederum für teilweise anzahlmäßig zu schwache Patientenkollektive mit jeweils gleichem T-Status, die eine sinnvolle Kurvenberechnung ausschlossen. Doch bei Zusammenfassung von T_1- und T_2-Status-Fällen für jede Therapieart war eine Kurvenberechnung mit den anzahlmäßig stärksten Kollektiven möglich. Aufgrund der Gruppenstärke waren jedoch nur Radiomonotherapie und kombiniert operativ/chirurgisches Vorgehen miteinander vergleichbar. Rein palliativ behandelte Fälle wurden abermals nicht berücksichtigt.
Die Ergebnisse dieser Betrachtung sind den Abb.44a-c zu entnehmen. Danach zeigten sich auch hier die bereits aus den vorhergehenden Gegenüberstellungen bekannten Verhältnisse (statistische Überprüfung siehe in der Aufstellung unten): Mit 77 bzw.72% lebten signifikant mehr kombiniert operativ/radiotherapeutisch versorgte Patienten länger als 3 bzw. 5 Jahre gegenüber den radiomonotherapierten mit 39 bzw.26%; eine gesonderte Betrachtung der operativen Vorgehensweise erbrachte 86 bzw.79% überlebende Tumortonsillektomierte und jeweils 53% Überlebende mit großem chirurgischen Eingriff; dabei setzte sich die Tumortonsillektomie gegenüber der Radiomonotherapie signifikant nach oben ab, während dies bei großem operativem Eingriff nicht ganz gelang; Tumortonsillektomie und großer operativer Eingriff

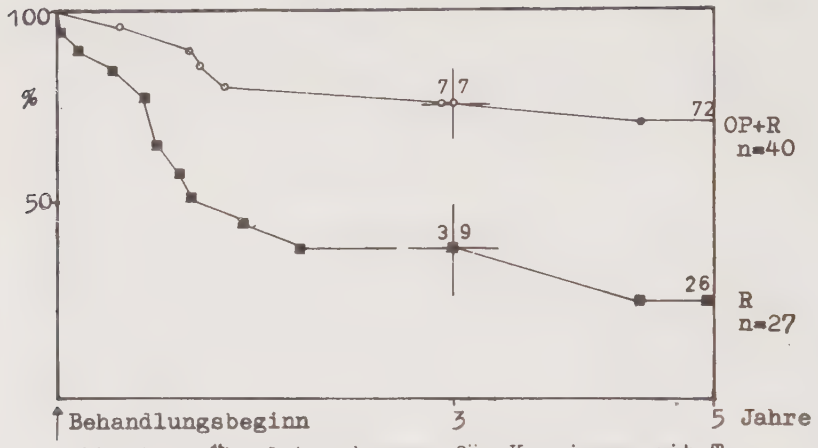


Abb.44a : Überlebenskurven für Karzinome mit T_{1+2}^- Status abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen nicht näher differenziert)

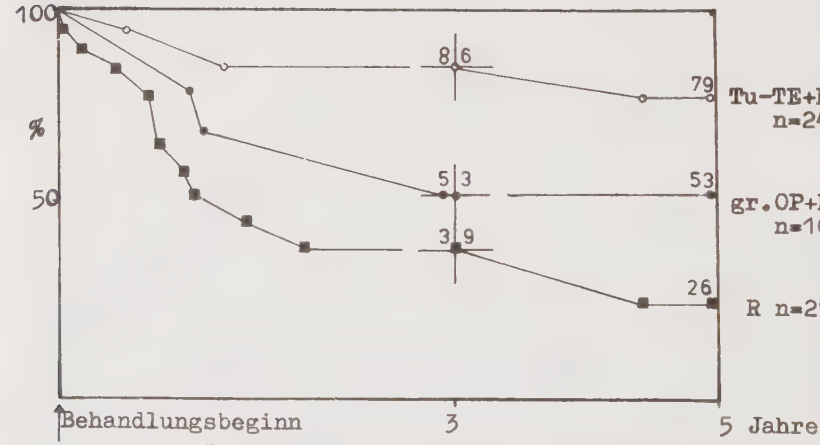


Abb.44b : Überlebenskurven für Karzinome mit T_{1+2}^- Status abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors (Operationen in Tumortonsillektomie und großen Eingriff differenziert)

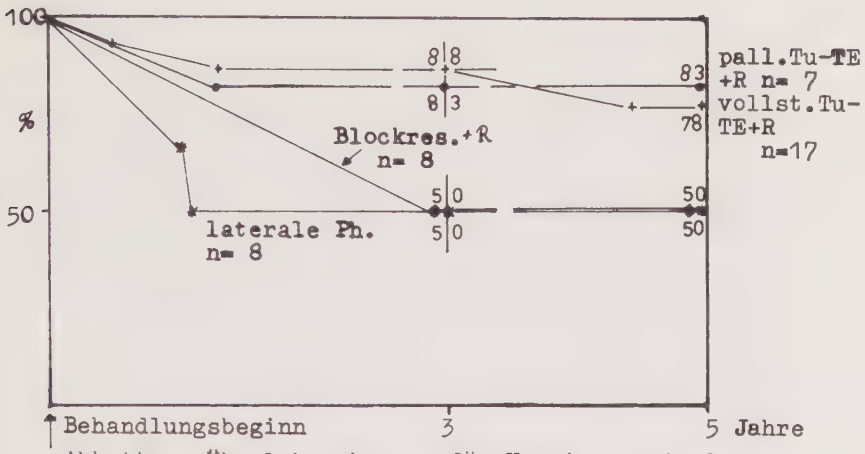


Abb.44c : Überlebenskurven für Karzinome mit T_{1+2}-Status abhängig von der angewandten Therapie des Primärtumors
(Operationen in Tumortonsillektomien und laterale Pharyngotomie bzw. Blockresektion differenziert)

unterschieden sich in ihren Überlebensraten nicht signifikant, der Kurvenverlauf der vollständigen und der palliativen Tumortonsillektomie war weitgehend ähnlich, ebenso bei den großen Eingriffen der Kurvenverlauf von lateraler Pharyngotomie und Monoblockresektion (Abb.44c).
Nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Logrank-Tests:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=
OP+R	R	10,96	3,84
Tu-TE+R	R	10,63	
gr.OP+R	R	2,61	
Tu-TE+R	gr.OP+R	2,13	
vollst.Tu-TE+R	pall.Tu-TE +R	0,01	
laterale Pharyng.+R	Blockres.+R	0,65	

2.6.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Grundsatzbemerkungen

Auch nach gründlichem Literaturstudium ist man beim Tonsillenkarzinom nicht in der Lage, eine bestimmte Therapiemethode als die beste anzuerkennen, worauf lt. WHICKER et al.1973 schon die große Zahl von Studien , welche die verschiedenen Therapiearten vergleichen, hindeutet. Mit den verschiedensten Methoden werden recht akzeptable, mit den gleichen Methoden aber auch sehr schlechte Ergebnisse erzielt (KUP et al.1972, MÜNDNICH 1960, WEY 1968). Grundsätzlich gilt für Tonsillenkrebs, daß er mit jeglicher Therapieart schwierig zu kurieren ist (BAKER et al.1965).

Ein Beurteilungsproblem stellt sich beim Vergleich verschiedener Autoren untereinander und mit den eigenen Resultaten. So variieren z.B. Histologien und Operationsmethoden in verschiedenen Veröffentlichungen breitgefächert genauso wie Radiotherapietechniken (WHICKER et al.1974). Außerdem sind mit die wichtigsten prognostischen Faktoren wie Primärtumorvolumen, Ausprägung regionärer Metastasen und initiale Verfassung des Patienten sowie Geschlecht (s.Kap.2.1) nie einheitlich repräsentiert (PETROVICH et al.1980). Nach GIVENS et al.1981 hat bisher keine einzige Therapieform Popularität erlangt, nicht zuletzt aus folgenden Gründen: Für eine objektive Therapiebeurteilung muß das Patientengut in Stadien unterteilt werden und in Therapiearten; die Patientenzahlen sind dann oft statistisch nicht mehr signifikant. Bei JOHNSTON et al.1977 findet sich deshalb die provozierend anmutende Ansicht, daß jede in der Literatur vertretene Anschauung, die die beste Therapie betrifft, als statistisch verdächtig anzusehen sei wegen einer geringen Patientenanzahl. Prozentangaben sind zwar hilfreich, doch muß die Absolutzahl ebenfalls mitberücksichtigt werden. Wie in 1.3 schon angesprochen nehmen hierbei Kooperative Onkologieforschungsgruppen, welche schneller große Patientenzahlen mit einem bestimmten Krebstyp an einer vorgegebenen Lokalisation gewinnen und verschiedene Therapieformen auswerten können, einen wichtigen Platz ein. Das Argument, daß verschiedene Therapeuten (Verfechter von Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie) mit derselben Behandlung verschiedene Ergebnisse erzie-

len, zieht dann nicht mehr.

Dies alles sind Gründe dafür, weshalb die Auswertung onkologischer Behandlungsergebnisse mit zu den heikelsten statistischen Problemen in der Medizin gehört. Besonders gilt dies für Mesopharynxmalignome (KUP et al.1972).

Da bisher so gut wie keine allgemeingültig klaren Behandlungsrichtlinien für das Tonsillenarealkarzinom existieren (auch lt. FLETCHER et al.1966, ROLANDER et al.1971), bleibt es für den Kliniker nach wie vor ein nicht leicht zu lösendes Problem, trotz des Mangels an Kriterien zur Auswahl unter den zur Verfügung stehenden Therapietechniken die offenbar angemessenste herauszusuchen (PEREZ et al.1976 II). Genau hier ist die Empirie des Klinikers gefordert (ZANGE 1960).

Der Forderung von MATAR et al.1973, wonach Grundsätze therapeutischer Anwendungen bei den einzelnen Stadien erarbeitet werden sollten, aufgrund derer dann die Methode mit der besten Prognose jeweils zum Tragen kommt, kann die Literatur bis heute nur unvollkommen genügen.

Die Geschichte der Wissenschaft zeigt, daß Denken und Handeln immer vom jeweiligen Stand der Technik beeinflußt sind. Macht man sich die Mühe, sich einen historischen Therapieüberblick zu verschaffen, kann man nicht umhin, die wechselhafte Entwicklung als Ausdruck unbefriedigender Behandlungsergebnisse zu werten. So ist es hochinteressant, bei WEY 1968 nachzulesen, wie Neuentwicklungen und Verbesserungen in der operativen und radiotherapeutischen Technik ganze Epochen unterschiedlicher Indikationen geprägt haben: das radikal-chirurgische Vorgehen ab 1875, die starke Betonung der Radiotherapie ab Ende der 20-er Jahre, die Renaissance des operativen Vorgehens in den 50-ern und schließlich das Einpendeln auf ein kombiniertes Vorgehen in jüngster Zeit; diese Entwicklung vollzog sich offenbar in den verschiedenen westeuropäischen Ländern und in den USA ähnlich, lediglich etwas zeitversetzt. Auffällig ist die allein in Frankreich verfochtene transorale Elektroresektion als Operationseingriff, während andere Länder sich ausschließlich auf größere Eingriffe stützen. Auch bei CALAMEL et al.1970, DOYLE et al.1978, NEAL et al.1973 und PEREZ et al.1970 ist das pendelartige Verhalten der Therapieansichten beschrieben: die Re-

naissance der Operation in den 50-er Jahren aufgrund schlechter Ergebnisse der Orthovolttherapie, dann die Wiedereinführung der Radiatio mit dem Aufkommen der Hochvolttechniken. Das Aufkommen der Megavolttherapie und verbesserte Operationstechniken ergaben u.a. kombinierte Therapieprogramme - natürlich immer mit der Hoffnung auf Prognoseverbesserung. In neuerer Zeit wird darüberhinaus der Wert der Chemotherapie abgetastet.

Chemotherapie - Indikation u.Ergebnisse (Erg.vgl.S.230-235, 242,245-246)

Die Domäne der Chemotherapie liegt bei denjenigen Karzinomen, welche ein hohes Risiko zur Fernmetastasenbildung bergen bzw. inoperabel sind, kurzum bei fortgeschrittenen Läsionen (DIETZ et al.1978, DIETZ et al.1979, GIVENS et al.1981, KRÄNZL et al. 1976, PETROVICH et al.1980, RICHARD et al.1973, WEY et al.1978) aber auch bei Rezidivfällen oder Therapierefraktärität, wenn Operation und Radiotherapie versagt haben und die Prognose ansonsten infaust ist (BITTER 1973, DIETZ et al.1979). Andererseits fehlt es nicht an Versuchen, Chemotherapeutika auch bei weniger fortgeschrittenen Fällen einzusetzen (BITTER 1973).

Man hat streng zu unterscheiden zwischen solitärer und adjuvanter Chemotherapie. Erstere wird bei lokal begrenzten Tumoren abgelehnt (WANNENMACHER et al.1975) und findet bei Kopf-Hals-Karzinomen weit weniger Anwendung als letztere. Mit der adjuvanten Chemotherapie versucht man, den Tumor für weitere Therapieformen günstiger zu gestalten. Besonders wird dabei meist ein überadditiv radiosensibilisierender Effekt beabsichtigt, der von einer chemotherapeutischen (Teil-)Synchronisation des (Tumor-)Zellzyklus herrührt: durch die Applikation eines Chemotherapeutikums vor der Bestrahlung wird eine (Teil-)Synchronisation im asynchronen Zellzyklus erzielt, damit möglichst viele Zellen sich in der besonders strahlensensiblen Mitosephase in radiotherapiam befinden. Chemotherapie und Radiatio wirken dabei nicht nur additiv, sondern auch potenzierend. An Wirkstoffen finden sich hierbei die in der G1/S-Phase interphasisch blockierenden Substanzen (KLEIN et al.1972), Cytarabin, 5-Fluorouracil (5 FU) und Hydroxyharnstoff (CAMMACK et al. 1972), die in der G2-Phase interphasisch arretierenden Substanzen Bleomycin und Cyclophosphamid (KLEIN et al.1972, WANNENMACHER et al.1975) und das Mitosezellgift Vincristin (Klein et

al.1972). Dosissparende Mengen zur Synchronisation verglichen mit der Tumorzellvernichtung bieten für diese Technnik einen zusätzlichen Anreiz. Die Hauptschwierigkeit liegt aber in der Bestimmung der tumorspezifischen Wachstumskinetik, aus der dann der für eine Bestrahlung günstigste Zeitpunkt resultiert. Das bedeutet aufwendige Laborarbeit (BITTER 1973, KLEIN et al. 1972). Je frühzeitiger nun die Zellen prämitotisch arretiert werden, desto größer wird der Unsicherheitsfaktor hinsichtlich (Teil-)Synchronisation; denn die mikroskopischen Zellgeschehnisse sind bei der relativ langen Dauer zwischen der G1-S-Phase und der Mitose weniger leicht vorausbestimmbar als bei der verglichen damit kürzeren Dauer zwischen G2-Phase und Mitose. Dieser Gesichtspunkt veranlasst WANNENMACHER et al.1975, das Bleomycin dem 5-FU als überlegen zu erklären bei der (Teil-)Synchronisation mit darauffolgender Bestrahlung. Lt. DIETZ et al. 1979 darf der Synchronisationseffekt jedoch nicht überbewertet werden, gute Erfolge seien auch mit einer additiven Wirkung erklärbar. Es kommen daher auch Chemotherapeutika und Medikamentendosen zum Einsatz, durch die eine tumorverkleinernde und leicht radiosensibilisierende Wirkung (ohne Synchronisation) beabsichtigt wird. Beispiele hierfür sind Bleomycin (WANNENMACHER et al.1975) und Cisplatin (HIGI et al.1983), Methotrexat (MTX) (BERTELLI et al. 1970, KLIMO et al.1974, KNOWLTON et al. 1975), seltener 5-FU und Vincristin. Auch die Kombination im Sinne einer Polychemotherapie kommt zum Zuge; hierbei gelten vor allem Bleomycin und MTX als sehr gut kombinierbar wegen ihrer grundverschiedenen Nebenwirkungspaletten (BITTER 1973, WANNENMACHER et al.1975). Interessanterweise verspricht sich DONALDSON 1973 mit den Adjuvantien BCG und INH eine forcierte MTX-Wirkung.

Besonders das Bleomycin ist ein Zytostatikum mit großer Affinität zum Plattenepithel und damit auch zu dessen verhornenden Entartungsmustern. Für weniger ausdifferenzierte Karzinome kommen nach DIETZ et al.1979 die übrigen Substanzen in Betracht. Bleomycin sammelt sich vornehmlich in Epithelien an, jedoch auch u.a. in den Lungen (WANNENMACHER et sal.1975), was noch mehrere Wochen nach Beendigung der Bleomycintherapie eine Lungenfibrose als unerwünschte Nebenwirkung bedingen kann (BITTER

1973 3,4%, ROUJEAU et al.1973).

Eine bekanntermaßen allen Zytostatika neben vielen subjektiven und objektiven unerwünschten Wirkungen anhaftende Nebenwirkung ist die Immunsuppressivität und die Beeinträchtigung des immunologischen Reaktionsvermögens, wofür MIKA et al.1979 Mitogentests beschreibt, um deren Ausmaß abzuschätzen. Selbstverständlich sollten jedoch kontinuierliche überprüfungen des peripheren Blutbildes sein. Auch ist bei Einsetzen der Radiotherapie die Schleimhautreaktion (ödematöse Verquellung, Epitheliolyse) erheblich schwerwiegender und anhaltender, aber auch therapeutisch geringer beeinflußbar (WANNENMACHER et al. 1975). Diese allein aufgrund der additiven Effekte übersteigerte Schleimhautreaktion kann zum vorzeitigen Abbruch der Strahlenbehandlung zwingen (WEY et al.1978).

Lt. KLIMO et al.1974 sind Nebenwirkungen beim MTX nach oraler Anwendung häufiger als nach i.v. bzw. i.a.Applikation. Teilweise werden die zytostatischen Substanzen direkt in die aorta carotis verabreicht (BITTER 1973). BITTER 1973, KNOWLTON et al.1975 und RICHARD et al.1973 ziehen beim MTX eine Hochdosistherapie unter intravenösem Leukoverinschutz (als Antidot) einer Niedrigdosistherapie trotz merklich stärkerer Schleimhautreaktionen vor.

Theoretisierend sei noch gesagt, daß eine effektive präoperative Chemotherapie gegenüber der präoperativen Radiatio den Vorteil hat, daß sie keine Gewebeschädigungen setzt, was bessere Operationsverhältnisse garantiert.

Eine Hauptschwierigkeit bei der Chemotherapie besteht aber im grundsätzlichen Fehlen von geeigneten Sensibilitätstestungen des Tumorgewebes gegen Zytostatika (Onkobiogramm) (BITTER 1973).

Weiter fällt bei all den verfügbaren Studien auf, daß offenbar mangels geeigneter Patienten jeweils die Gesamtheit der Kopf-Hals-Tumoren zur Diskussion stehen, also keine tonsillenspezifischen Gesichtspunkte angeschnitten werden.

An Therapieergebnissen läßt sich Widersprüchliches registrieren: BITTER 1973, CARDINALE et al.1977, HIGI et al.1983 und KLIMO et al.1974 berichten über recht ansprechende Ergebnisse adjuvanter Chemotherapie, wobei lt.HIGI et al.1983 nur

Cisplatin sinnvoll sei; HIGI et al.1983, KNOWLTON et al.1975 und PETROVICH et al.1980 können dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen adjuvanter Methortexat- bzw. Bleomycintherapie gegenüber der Radiomonotherapie erkennen. Bei den chemotherapeutischenn Studien wirkt vor allem das fast ausschließliche Arbeiten mit (Teil-)Remissionsrate bzw.Remissionsdauer störend insofern, daß beide noch nicht unbedingt als Erfolgsparameter der durchgeführten Therapie absolut gelten können (WANNENMACHER et al.1975). Zwar sind nach WANNENMACHER et al.1975 zunächst eindrucksvolle (Teil-)Remissionen zu beobachten, jedoch finden sich ebenfalls schnell wachsende Lokalrezidive, die sich einer erneuten Therapie gegenüber als resistent erweisen (WINKLER bei WANNENMACHER et al.1975). So bleibt der direkte Vergleich mit anderen Therapien zunächst noch im Verborgenen, da keine Langzeitergebnisse greifbar sind. Lt. WANNENMACHER et al.1975 werden Empfehlungen für die adjuvante Chemotherapie in den nächsten Jahren vielfältig und wechselnd bleiben, ohne wohl vorerst die Heilungsziffern signifikant zu heben. Auch nach BITTER 1973 muß der therapeutische Wert additiver Chemotherapie erst noch erprobt werden. Demnach steckt diese Therapieform noch weitgehend im Experimentierstadium, ein bei dem Spektrum möglicher Nebenwirkungen und bei Unkenntnis des therapeutischen Langzeitnutzens auf Dauer unbefriedigender Zustand.

Aus den besagten Gründen sind die Ergebnisse vorliegender Studie mit der Literatur nicht vergleichbar (übersicht 66 und 67). Den eigenen Werten ist hinzuzufügen, daß die adjuvante Chemotherapie ausschließlich auf fortgeschrittene Fälle angesetzt wurde und sie insofern von vornherein ins Hintertreffen gerät. Für eine stadienbezogene Betrachtung war die Fallzahl zu gering.

Übrige Therapieformen - Indikation

Auf Literaturebene spricht sich eine Minorität von Autoren ausschließlich für eine chirurgische Behandlung aus; der Großteil jedoch plädiert entweder für eine primäre Radiomonotherapie oder für die verschiedenen Möglichkeiten eines kombiniert radiochirurgischen Vorgehens oder wechselt stadienabhängig zwischen verschiedenen Therapieformen. Im folgenden sollen Gesichtspunkte der Indikationsstellung für die Therapie der Pri-

märläsion beleuchtet werden, selbst wenn nach dem bisher Gesagten im Schrifttum Uneinigkeit besteht (auch nach DOYLE et al. 1978, KAPLAN et al.1977, SüßE et al.1980).

Mitunter wird viel Wert auf eine gut funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit gelegt, auf der Mindestteamebene Chirurg - Radiotheraapeut (FLETCHER et al.1967, WANG 1972), was unterstreicht, daß die Tonsillenkarzinomtherapie ein interdisziplinäres Problem darstellt.

Radiotherapie - Indikation (Erg.vgl.S.231-232, 234-235,236-239)
Zunächst erfolgt gemäß dem eigenen Vorgehen die Radiatio allein schon deshalb, weil ein operativer Eingriff nicht mehr möglich ist, sei es wegen einer fortgeschrittenen Läsion, eines schlechten Allgemeinbefindens oder wegen beidem (ALTH et al. 1976 BARRS et al.1979, KAPLAN et al.1977, PEREZ et al.1970) oder weil der Patient eine Operation ablehnt (CALAMEL et al. 1967). Die Radiatio befindet sich demnach von vornherein prognostisch im Nachteil, da ihr überproportional häufig Spätläsionen und desolate Patienten zugewiesen werden. Ein Patient in schlechtem Allgemeinzustand ist ein "schlechter Kranker" nicht nur für den Chirurgen, sondern auch für den Radiotherapeuten (SIMON et al.1979); die Radiotherapie ist allerdings in solchen Fällen weniger belastend.

FLETCHER et al.1967 macht die Indikation von persönlichen Lebensumständen des Patienten abhängig (soziale Verhältnisse, geistige Verfassung und Beruf) und konzipiert die Bestrahlung auf jüngere Personen, deren Beruf stetigen Kontakt mit der öffentlichekeit verlangt; exzessive Raucher und Trinker jedoch würden eine Bestrahlung schlecht vertragen, da bei ihnen oft Nekrosen die Folge seien.

Nach demselben Autor erfordert jeglicher therapeutische Eingriff - speziell der einer Bestrahlung - eine geistige Vorbereitung des Patienten:

1. ehrliche Diagnoseeröffnung;
2. Diskussion der beabsichtigten Therapieform, ihres Ablaufs und der dafür notwendigen Zeit;
3. vorhergehende Warnung, daß jederzeit das vorher festgelegte Therapieprogramm geändert werden muß bei fortschreitender Erkrankung;
4. die subjektiv stark empfundenen Symptome der inter- und

postradiativen Xerostomie und die Gefahren einer inadäquaten Ernährung;

5. totale Alkohol- und Nikotinkarenz, um komplikationsreiche Schleimhauteinbrüche zu vermeiden;

nur so wird der Patient die Behandlung bereitwilliger tolerieren und eine hohe Compliance ist ja gerade bei den zahlreichen Sitzungen im Rahmen einer fraktionierten Radiatio besonders wichtig.

Die Bestrahlung - sei sie ausschließlich oder in Kombination mit anderen Therapiearten eingesetzt - wird allgemein als übliche TonsillenKarzinombehandlung ausgewiesen bei CARDINALE et al.1977, EDSTRÖM et al.1978 (für Skandinavien), GLANZMANN 1978, FLETCHER et al.1966, MATAR et al.1973, PIQUET et al.1977, SHUKOVSKY et al.1973 und WEY et al.1978. Hingegen stellt nach PIQUET et al.1977 das Tumorvolumen das einzige Kriterium dar, nach dem sich die genauere Therapieindikation richtet. Eine ganze Reihe von Veröffentlichungen rät nur im Frühstadium der Primärläsion zur Radiomonotherapie (BOCKMÜHL et al.1967, CALAMEL et al.1967, CARDINALE et al.1977, CHENG et al.1980, DALY bei ROLANDER et al.1971, DIETZ et al.1979, DOYLE et al. 1978, EDSTRÖM et al.1978, FLETCHER et al.1966, GLANZMANN 1978, JOHNSTON et al.1977, KAPLAN et al.1977, MATAR et al.1973, PEREZ et al.1970, PETROVICH et al.1980, PIQUET et al.1977, SHREWSBURY et al.1981, TERZ et al.1967, WEY et al.1978); zum Teil, weil hier eine der Operation an Erfolg ebenbürtige Bestrahlung (FLETCHER et al.1967, PEREZ et al.1970) geringere Morbiditäts- und Letalitätsraten aufweist, ebenso ein besseres funktionelles und kosmetisches Ergebnis (GLANZMANN 1975, KAPLAN et al.1977). Der Preis für eine groß angelegte Operation wäre mit der hieraus resultierenden Mutilation zu hoch (KAPLAN et al.1977). Dennoch sollte nach JOHNSTON et al. 1977 das Anliegen des behandelnden Arztes, die Funktion und Kosmetik zu erhalten, nicht dahingehend übersteigert sein, daß auch in Spätstadien generell bestrahlt wird; rezidiviert der Tumor, findet der Patient wenig Trost in der Wahrung von Funktion und Kosmetik. Nach FAYOS et al.1972 ist aber der konservative Vorteil der Bestrahlung auch noch bei Primärläsionen mit großer Ausdehnung sichtbar.

Bei der Behandlung der höheren Stadien spaltet sich die Literatur in zwei Lager. Teils wird die primäre Radiomonotherapie

prinzipiell alternativ zum Kombiniert chirurgisch-radiologischen Verfahren auch bei Spätläsionen gesehen (BARKER et al. 1977, CALAMEL et al.1967 - wenn nur unerfahrene Chirurgen verfügbar sind -, CONCANNON 1971, FAYOS et al.1972, FLEMING et al. 1976, PEREZ et al.1970, PEREZ et al.1976 I, SCHREYER et al. 1969, SCHULZ 1965, SHUKOVSKY et al.1973, TAPLEY et al.1959, WANG 1972) oder - sofern regionäre Metastasen vorhanden - generell angeraten, um eine Adenopathieausbreitung aufgrund eines operativen Zeitverlustes zu verhindern (HUET et al.1957). KRÄNZL et al. 1976 rät sogar erst bei großen Primärtumoren zur Radiomonotherapie angesichts beengter Operationsverhältnisse und der operativen Verstümmelung. Andererseits wird von generell primärer Strahlenmonotherapie bei großen Primärläsionen abgeraten (CHEN et al.1975, DIETZ et al.1979, DOYLE et al.1978, EDSTRÖM et al.1978, JOHNSTON et al.1977, KUP et al.1972, LACCOURREYE et al.1981, PIQUET et al.1977, WEY 1968). Hier sind die Bestrahlungsergebnisse unbefriedigend und rechtfertigen eine versuchsweise Anwendung mehrerer Therapiemöglichkeiten (CARDINALE et al.1977).

Nach EDSTRÖM et al.1978 ist die Blutversorgung der meisten großen Primärtumoren insuffizient, was zu Arealen mit hypoxischen Zellen führt. Sauerstoffarme Areale senken aber die Radiosensibilität, die Zellen erhalten ihre Möglichkeit, subletale Schäden zu reparieren (SHUKOVSKY et al.1973).

FLEMING et al.1976 liefert für die radiomonotherapeutische Vorgehensweise selbst bei großem Primärtumor folgende Begründungen:

1. Tonsillenkarzinome breiten sich sehr häufig auf den weichen Gaumen aus; dieses Areal wird von der retropharyngealen Lymphknotenkette drainiert, die sich einem unkomplizierten operativen Eingriff weitgehend entzieht und radiotherapeutisch erfolgreicher behandelt werden kann;
2. ein operatives Vorgehen am Tonsillenareal ist schwierig und erfordert für den Patienten belastende Prozeduren, die wesentlich häufiger mit Komplikationen verbunden sind (Autor geht hier von großen Blockresektionen aus).

Die Therapieindikation wird mitunter auch von der Morphe der Primärläsion abhängig gemacht. Exophytische oder nicht infiltrativ ulzerierende, also expansive (verdrängende) Erscheinungsformen reagieren nach der Meinung einiger Studien besonders gut auf Radiomonotherapie (FLETCHER et al.1967, MANTRAVADI

et al.1978, PIQUET et al.1977, SHREWSBURY et al.1981, SIMON et al.1979), infiltrierende oder nekrotisch ulzerierende dagegen schlecht (GELINAS et al.1973, MANTRAVADI et al.1978). Exophytische Läsionen werden von FLETCHER et al.1966 mit einem wahrscheinlich geringeren Prozentsatz anoxischer Zellen ausgewiesen gegenüber infiltrativen.

Gedanken über die Bestahlungsdosierung und Applikationsform sind ebenfalls zahlreich. Teilweise wird eine generelle Tendenz zu hohen Dosen befürwortet - MATAR et al.1973 (>60 Gy), SCHULZ 1965 (>50 Gy), SHUKOVSKY et al.1973 (>65 Gy). Es finden sich aber auch genaue Dosis-Primärläsionsgröße-Beziehungen, wie übersicht 62 zeigt.

übersicht 62

Dosis am Primärtumor / T-Status -Radiomonotherapie-			T-Status	Dosis Angaben in Gy UICC alt	UICC neu	AJC
BARKER et al.		1977	T1		60-65	
			T2+3		70	
CHENG et al.		1980	T1			60-65
FLETCHER et al.		1967	T4			70-75
GELINAS et al.		1973	T1+2		>50	
			T3+4		>60	
PEREZ et al.	(I)	1976	T1			55-60
			T2			60-65
			T3+4			70-75
SHUKOVSKY et al.		1973	T1		65	
			T2		70	
			T3+4		75	

Mit Dosen von 75 Gy können nach SHUKOVSKY et al.1973 zwar "wahrscheinlich" 90% aller Primärtumoren kontrolliert werden, jedoch wird die Nebenwirkungsrate (operationsbedürftige Knochennekrose in 5-10%) zu hoch.

Demgegenüber widerlegt die Studie von WOLLIN et al.1981 die Ansicht vieler Autoren, daß allein die Dosishöhe die Heil- und Rezidivrate bestimmt; danach gilt die verabreichte Bestrahlungsdosis als schlechter Prädiktor für die Heilungsrate; ab einem gewissen Dosislevel ist nicht mehr die Dosishöhe von primärer Bedeutung für die Heilung, sondern die Tumorbiologie, die klinische Versorgung etc; nach ihm ist eine Dosissteigerung über den üblichen Therapiebereich hinaus zur prognostischen

Aufbesserung sinnlos. Auch nach der Meinung von MÜNDNICH 1960 wird die endgültige Höhe der applizierten Dosis von vorher nicht abschätzbaren biologischen Faktoren bestimmt und man handelt sich mit dem überschreiten von Dosisgrenzen zwischen 60 und 70 Gy proportional mehr Nebenwirkungen ein. Lt. SHUKOVSKY et al. 1973 mehren sich Nebenwirkungen wie Knochenfreilegung und -Nekrose alarmierend ab 75 Gy. Wie in der vorliegenden Studie bewegen sich deshalb die Gesamtherd-Dosen der moderne Teletherapie anwendenden Autorenmehrheit zwischen 50 und 75 Gy je nach Tumorgröße und Radiosensibilität. Lt. KUP et al.1972, MÜNDNICH 1960, SCHREYER et al.1969, SCHULZ 1965 und SüßE et al.1980 sollten 50 Gy als Dosisminimum gelten, will man kurativ vorgehen.

Außerdem sind aufgrund unterschiedlicher Bestrahlungstechniken und Erholungspausen zwischen den Sitzungen nur schwer Angaben über die Gesamt-Effektiv-Dosis zu machen (SHUKOVSKY et al.1973).

Lt. SHUKOVSKY et al.1973 und SCHULZ 1965 können die heutzutage üblichen Dosen dieser Größenordnung am besten mit den modernen Techniken der Hochvolt- und Telecurie-Therapie verabreicht werden. Auf Literaturebene kommen besonders ultraharte Röntgenstrahlen (4-42 MeV) von Betatron bzw. Linac zum Einsatz, aber auch Gammastrahlen von Kobalt 60 im Rahmen einer Telecurietherapie; seltener werden schnelle Elektronen (9-25 MeV) des Betatrons bevorzugt. Eine jede dieser Strahlenqualitäten unterschiedlicher Energie wird entweder ausschließlich appliziert oder in Kombination mit anderen, wobei meist eine Kobalt-60-Radiatio 50-75% der Gesamtdosis abdeckt und aufgesättigt wird mit Photonen oder schnellen Elektronen.

Der Einsatz der zur Verfügung stehenden Bestrahlungsmodi hängt ab von lokalen Gegebenheiten, Eindringvermögen und Isodosenverteilung der Strahlung.

Die gebräuchlichsten Einzeldosen der allgemein üblichen klassischen Fraktionierung liegen bei (1,5-)2 Gy - in 5 Sitzungen pro Woche nicht über 10 Gy. Selten wird nur jeden 2. Tag 3-mal pro Woche bestrahlt mit einer ED von 3-3,5 Gy.

An zur Verfügung stehenden Bestrahlungstechniken findet auch in anderen Studien die Gegenfeldbestrahlung in Form 2-er bila-

teral opponierender Felder vorrangig Anwendung. Zum Teil geschieht dies unter 2:1-Dosisbetonung zugunsten der erkrankten Seite, zum Teil unter 1:1-Dosisgleichverteilung vor allem dann, wenn das Karzinom die Mittellinie erreicht, sie überschreitet oder kontralaterale Halslymphknoten vorhanden sind. Eine Gewichtung bietet den Vorteil, daß Strukturen der gegenüberliegenden Seite - z.B. die Parotis - geschont werden können (WOLLIN et al.1976) hinsichtlich der besonders großen Gefahr bleibender Xerostomie bei parallel opponierender Dosisgleichgewichtung (MURTHY et al.1980). Bei kleinen oder anbestrahlten Primärtumoren wird aus denselben Gründen mitunter ein ausschließlich ipsilaterales Feld bevorzugt. Auch gekeilte Feldpaare werden bei frühen Primärläsionsstadien verwendet.

Nicht die gesamte Dosis wird im unveränderten Feld verabreicht, sondern es erfolgt - wie in der eigenen Studie - auch in der Literatur eine Weiterbestrahlung in reduzierten Feldern.

Die Technik der Feldverkleinerung garantiert eine geringere Belastung der Speicheldrüsen, der Kiefergelenke, weniger Komplikationen an Unterkiefer und Weichteilen sowie einen gewissen Rückenmarksschutz (KNOWLTON et al.1975, PEREZ et al.1970, WEY et al.1978).

Larynx und Trachea müssen sorgfältig abgeschirmt werden (KUP et al.1972). Die Literatur wählt unterschiedliche Quellen-Hautabstände und Feldausmaße entsprechend den Umständen, die Primärläsion und Metastasen vorgeben (KUP et al.1972).

Einige Autoren praktizieren wie in der vorliegenden Studie einen radiativen Einschluß in anfänglichen Großfeldern von Schädelbasis und aller Halslymphknoten bis zur Clavikula als Kaudalgrenze, andere bestrahlen im Primärtumorbestrahlungsfeld nur die oberen Halsetagen mit, um von vornherein die unteren Halsetagen - wenn überhaupt - radiotherapeutisch in separaten Feldern anzugehen.

Einige Autoren ziehen die unterbrochene Serienbestrahlung - im angelsächsischem Schrifttum als "split-course-Technik" bekannt - der klassischen Fraktionierung gerade bei Pharynxmalignomen vor (SCANLON et al.1967, SCHREYER et al.1969). Diese Technik wird von einigen Autoren strahlenbiologisch untermauert: Lt. DUTREIX et al.1973 und SCANLON et al.1967 erwartet

man bei der Bestrahlung in zwei Serien nach der ersten (hohe Dosen in wenigen Sitzungen) eine bedeutende Reduktion lebensfähiger Zellen und eine schnellere Reduktion des Tumorvolumens als mit klassischer Fraktionierung; die zweite Serie richtet sich theoretisch gegen eine weniger zahlreiche Zellpopulation, die in dem Maße radiosensibler sein könnte, in dem Sauerstoffversorgung (assoziiert an die schnelle Tumorvolumenreduktion) und mitotische Aktivität angewachsen sind; eine Beurteilung im Ansprechen des Tumors ist in der Bestrahlungspause möglich. Außerdem werden weniger Nebenwirkungen erwartet (SCANLON et al.1967).

Auch bei der split-course-Technik wird fraktioniert verfahren, um die Vorteile der Fraktionierung per se auszunutzen: Reoxigenierung der hypoxischen Tumorzellen zwischen den Sitzungen und Erholung des gesunden Gewebes.

In der Studie von DUTREIX et al.1973, bei der einmal klassisch fraktioniert bestrahlt (14 x 3,3 Gy Hochvolt), zum anderen in zwei Serien (split-course) verfahren wird (2 x 8,5 Gy + 5 x 3,3 Gy Hochvolt), tritt die Tumorregression signifikant früher in letzterer Versuchsgruppe ein. Dagegen herrscht in dieser Beziehung kein signifikanter Unterschied beim Verlängern der zweiten Bestrahlungsserie (14 x 2,75 Gy) (DUTREIX et al. 1969).

Bestimmte Karzinomarten sind nach der Meinung einiger Studien besonders für die Radiomonotherapie konzipiert: Lymphoepitheliales Karzinom (Schmincke-Tumor) (DIETZ et al. 1979, MATAR et al.1973, MÜNDNICH 1960, SCHREYER et al.1969), Übergangszellkarzinom (MARTIN et al.1941), wenig bis nichtdifferenzierte Karzinome allgemein (LACCOURREYE et al.1981), da Zellen im Teilungsstadium sehr strahlensensibel sind, weshalb mitosereiche Tumoren sich im allgemeinen besser zurückbilden (MÜNDNICH 1960). Trotzdem erlaubt das histologische Bild nur einen bedingten Rückschluß auf den endgültigen Strahlenerfolg (MÜNDNICH 1960), da sich der Tumor intra therapiam noch in Richtung Differenzierung oder Entdifferenzierung verändern kann (WEY 1968).

Teilweise wird die Therapieindikation auch von der Primärtumor-Lokalisation abhängig gemacht (SIMON et al.1979): Karzinome

der Tonsille selbst, des vorderen Gaumenbogens und des Gaumensegels scheinen auf Radiotherapie gut anzusprechen.

Konventionelle Röntgentherapie (Orthovolt) wurde von Hochvolt- und TeleKobalt-Therapie abgelöst (ALTH et al.1976, DAS et al.1975, GLANZMANN et al.1975, PIQUET et al.1977). Seit der Einführung energiereicher Teletherapie scheinen Bestrahlungskomplikationen seltener geworden zu sein, z.B. sieht WEY 1968 seither wesentlich weniger Nekrosen. Ursächlich daran ist der sogenannte "build-up-Effekt" (Aufbaueffekt) harter monochromatischer Gammastrahlung bzw. schneller Elektronen, der eine hautschonende Wirkung zeigt; durch Vorwärtsstreuung von Sekundärelektronen (Compton-Effekt) baut sich das Dosismaximum erst in einer gewissen (variablen) Tiefe auf, weshalb mit höheren Dosen pro Bestrahlungsfeld gearbeitet werden kann, da die Hauttoleranz deutlich vergrößert ist (GLANZMANN 1978, MÜNDNICH 1960, WEY 1968). Infolge geringerer Knochenbelastung können auch Tumoren bestrahlt werden, die an den Unterkiefer heranreichen oder in ihn eingebrochen sind (MÜNDNICH 1960). Moderne Dosisberechnungsmodelle haben die alte Erythem-Dosis-Technik abgelöst (SCANLON et al.1967).

Die Gamma- bzw. Elektronenstrahlung bei der Hochvolttherapie mit Linearbeschleuniger (Linac) oder Betatron verursacht im Gegensatz zur TeleKobaltbestrahlung noch größere Tiefendosen, weshalb sie sich für die Therapie tiefliegender Karzinome (Zungeninfiltration) besonders anbietet (MÜNDNICH 1960).

Die Nachteile konventioneller Röntgentherapie liegen in einer relativ geringen Tiefenwirkung, außerdem absorbiert das Calcium des Unterkieferknochens einen zu großen Dosisanteil und Knochen sowie Haut werden stark belastet und geschädigt (MÜNDNICH 1960, PEREZ et al.1970). Demnach sind die Nebenwirkungen besonders hoch und lt. WARD et al.1968 kann man kaum in Dosisbereiche jenseits von 56 Gy vordringen.

Ebenso halten FLETCHER et al.1966 und SEDA et al.1969 die interstitielle Bestrahlung (Gold-seeds, Radiumnadeln, Iridiumkörner, Jod- und Radonnadeln) für obsolet, da die Bestrahlung auch des Zungengrundes ebenso effektiv mit Hochvolttechnik bzw. Telecurie-Therapie machbar ist, und weil die interstitielle Be-

strahlung dem Strahlenschutz weniger gerecht wird (ALTH et al. 1976).

Die interstitielle Radiatio stellt zwar theoretisch die beste Applikationsform eines Strahlenkörpers dar, weil er sich mitten im Tumor oder in seiner Randbegrenzung in geometrisch gleichmäßiger Verteilung befindet, ihr Nachteil liegt aber in der damit verbundenen Traumatisierung des Gewebes, dessen Heilvorgang dann der vollen Dosis ausgesetzt ist (MÜNDNICH 1960). Ein weiterer grundsätzlicher Nachteil der interstitiellen Therapie besteht in der Dosisermittlung, die dem auf dem Gebiet der Physik und Strahlenbiologie nicht erfahrenen Arzt Schwierigkeiten bereitet (MÜNDNICH 1960).

Ungeachtet dessen wenden BEILER 1977 (Radiumimplantate), GOFFINET et al.1977 (Iridium-enthaltende Nylonfäden) und KAPLAN et al.1977 (Radiumnadeln) interstitielle Techniken an zur Dosisboosterung nach äußeren modernen Teletechniken, eine Methode, die RIDER 1962 ins Leben gerufen hat, um die anscheinend besonders hartnäckige und strahlenresistente Zungeninfiltration zu beherrschen. Der Hauptvorteil dieser Dosisboosterung nach Hochvolttherapie besteht nach Meinung der Autoren darin, daß das hochdosiert bestrahlte Gewebsvolumen klein gehalten wird; das reduzierte Volumen erlaubt eine höhere Dosistoleranz, die beansprucht wird zur Verbesserunng der LoKalKontrolle, ohne die Morbidität anwachsen zu lassen; so können zusätzliche Dosen von 40-60 Gy an den Tumor herangebracht werden. Begibt man sich allein mit Hochvolttechnik in diese Bereiche, so sind die Patienten nach der Meinung dieser Studien im Idealfall für den Rest ihres Lebens mit Mundtrockenheit geplagt. Die Autoren vertreten die Ansicht, daß die lokale Kontrollrate mit steigender Herddosis wächst; durch äußere Teletherapie entstehen jedoch dabei nur höhere Komplikationsraten wie Osteoradionekrose und vermehrte Belastung von gesundem Nachbargewebe.

Auch MÜNDNICH 1960 hält eine zusätzliche Radiumspickung für indiziert, wenn nach der Bestrahlungserstbehandlung Resttumoren im Bereich Gaumenbogen-Zungengrund persistieren. Dieser Ansicht ist auch MANTRAVADI et al.1978 generell bei Tumorpersistenz (Jodimplantate). Dagegen lehnen FLETCHER et al.1966 und WEY 1968 wegen der Entstehung qualvoller Nekrosen nach zusätzlicher

Radiumpunktur eine solche Behandlung nach äußerer Bestrahlung ab.

Über häufige Nebenwirkungen post radiationem wird berichtet:

1. Xerostomie aufgrund von Mukositiden (CHEN et al.1975, DIETZ et al.1979 4-6 Wochen lang nach Bestrahlung -, FLETCHER et al.1966, TERZ et al.1967), die mit künstlichem Speichel (z.B. Glandosane - registered name) behandelt wird;
2. Osteoradionekrosen bzw. chronische Ostitis der Mandibel mit oder ohne Schleimhauteinbruch (BARKER et al.1977 - zu jedem Zeitpunkt post radiationem denkbar -,CHEN et al.1975, FLETCHER et al.1966, PEREZ et al.1976 I, PETROVICH et al.1980, WARD et al.1968); sie tritt in 6% (PETROVICH et al.1980) bis 11% (WANG 1972) der Fälle auf mit teilweiser Operationsbedürftigkeit und ist nach der Meinung von Petrovich et al.1980 vor allem dann häufig, wenn die Mandibel vorher infiltriert war; trotzdem MÜNDNICH 1960 Mandibelnekrosen nach moderner Teletherapie für vermeidbar hält, kommen sie vor;
3. Weichteilnekrosen (BARKER et al.1977 - vor allem bei über 70 Gy und großen Primärtumoren, CHEN et al.1975, FLETCHER et al.1966, PETROVICH et al.1980); mit dieser Komplikation ist nach BARKER et al.1977 aber vor allem zu rechnen, wenn der Patient weiter raucht und trinkt; die Gefahr der Weichteilnekrose besteht u.a. in Sepsis und Gefäßarosion (CHEN et al.1975, MÜNDNICH 1960).

Seltenere Nebenwirkungen sind:

Fistelbildung, Carotisruptur, Trismus, Bestrahlungsneuropathie, Myelitis, Hirnödem, Gesichtsödem, Stimmbandlähmung, laryngeale Chondritis, seröse Otitis media und Höreinbußen (FLEMING et al.1976, FLETCHER et al.1966).

Lt. PEREZ et al.1976 I ist die Komplikationsrate insgesamt nach Radiomonotherapie seltener als nach kombiniertem Vorgehen mit präoperativer Bestrahlung, lt. FLEMING et al.1976 liegt sie insgesamt deutlich unter der bei zusätzlicher Operation (auch GIVENS et al.1981 11:22%). Zwar ist die Komplikationsinzidenz bei TERZ et al.1967 nach Bestrahlung höher als nach Operation, der Autor verwendet jedoch konventionelle Orthovolttechniken.

DUTREIX et al.1973 berichtet nach split-course-Technik über eine signifikant frühere Mukosititis, jedoch über eine seltenere trockene Schleimhautdesquamation als nach klassischer Fraktionierung.

Operation - Indikation (Erg.vgl.S.232-237)

Nur wenige Autoren stützen sich bei der Behandlung auf die Operation als Monotherapieform. GIVENS et al.1981, LACCOURREYE et

al.1981 und TERZ et al.1967 empfehlen sie in allen Stadien; andere Autoren schlagen sie bei Frühläsionen vor (BARRS et al. 1979, KRÄNZL et al.1976, PEREZ et al.1970). Bei FLETCHER et al.1967 ist sie beim Frühkarzinom gleichberechtigt mit der Radiomonotherapie.

Dagegen hat lt.DIETZ et al.1979 die operative Monotherapie nur in Ausnahmefällen ihre Berechtigung. Autoren mit größerem Literaturüberblick erklären das rein chirurgische Vorgehen als inzwischen praktisch ganz aufgegeben (BOCKMÜHL et al.1967, KUP et al.1972, TAPLEY et al.1959, WEY 1968). Lt. BOCKMÜHL et al. 1967 verbietet es sich auch beim Frühkarzinom wegen der großen Metastasierungsgefahr; es ist allenfalls diskutabel als Palliativmaßnahme bei sehr alten und hinfälligen Patienten. Die verschiedenen operativen Eingriffe werden im Rahmen der Kombinierten Therapie besprochen (s.unten).

Kombinierte Therapie - Indikation (Erg.vgl.S.232-239)

Allgemein gilt bei kombinierter Therapie für Strahlenquellen und -qualitäten das gleiche wie das im Diskussionsteil für Radiomonotherapie Gesagte. Danach haben sich Telekobalt- und Hochvoltverfahren (Megavolt) etabliert (MÜNDNICH 1960).

Als die Bemühungen, die Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittenen Karzinomen mit einer einzigen Therapieart zu verbessern, fehlschlugen, wurden andere Therapiemöglichkeiten gesucht, speziell verschiedene Kombinationen von Operation und Bestrahlung (MANTRAVADI et al.1978). Dabei weiß lt. WEY 1968 der Chirurg, daß er im Mesopharynxbereich nicht ohne die Strahlentherapie auskommt.

Während die Indikation für eine Radiotherapie beim Tonsillenkarzinom weltweit unbestritten ist, wird eine zusätzlich chirurgische Intervention dagegen unterschiedlich beurteilt (WEY et al.1978). Von DOYLE et al.1978 wird der Grund für diese Uneinigkeit darin gesehen, daß Radiotherapeuten und Chirurgen verschiedene Grade von Sachkenntnis in ihren Zentren entwikkeln.

Eine standardisierte chirurgische Vorgehensweise in Abhängigkeit von Malignitätsgrad und Tumorstadien ist wegen verschiedener individueller Faktoren nicht anwendbar (DOLD bei DIETZ et al.1979).

Viele Studien sehen wegen unbefriedigendem Radiomonothera-

pieresultat das Indikationsfeld für zusätzliche Operation bei fortgeschrittenen Stadien mit großem Primärtumor. (BARRS et al.1979, BOCKMÜHL et al.1967, CALAMEL et al.1967, CHEN et al. 1975, DIETZ et al.1979, DOYLE et al.1978 grundsätzlich Tumoren mit regionären Metastasen, GIVENS et al.1981, GLANZMANN 1978, GLANZMANN et al.1975, KRÄNZL et al.1976, PEREZ et al.1976 II, SHREWSBURY et al.1981, SüßE et al.1980, TERZ et al.1967).

Andere Autoren favorisieren die kombinierte Therapie in allen Stadien (ANDREWS et al.1972, KAPLAN et al.1977, KUP et al. 1972 - mit Ausnahme besonders radiosensibler Tumoren (LINTNER et al.1967, NEAL et al.1973, ROLANDER et al.1971, SHUMRICK et al.1979).

Bei FLETCHER et al.1966 ist wegen der schlechten Oxygenierung infiltrativer Primärläsionen eine kombinierte Therapie indiziert. Lt. SIMON et al.1979 sollte sie bei Infiltration der Glossotonsillarfurche und des Zungengrundes in Erwägung gezogen werden.

Nach den therapeutischen Vorstellungen sollen sich beide Therapieformen - Radiatio und Operation - in ihren verschiedenen Angriffspunkten ergänzen (CHEN et al.1975, ROLANDER et al. 1971, SHUMRICK et al.1979). Die Operation ist im Tumorzentrum radikal, genau dort, wo schlechte Sauerstoffversorgung herrscht und große Zellmassen vorhanden sind, sodaß Radioresistenz vorliegt; hingegen kann die Bestrahlung Tumorausläufer in der Peripherie besser erfassen (kleine Zellmassen mit guter Sauerstoffversorgung), wo die Operation oft nicht radikal genug ist (GLANZMANN et al.1975, ANDREWS et al.1972).

Nun stellt sich die Frage: Ergibt sich mit von vornherein geplanter Kombinationstherapie (geplante Operation) das gleiche Resultat wie nach kurativer Radiotherapie, die Operation in Reserve haltend für Bestrahlungspersistenzen bzw. -Rezidive (ungeplante Operation)? Träfe dies zu, könnte man dem Patienten einen Großteil von geplanten unnötigen Operationen ersparen.

Deshalb ist streng zu unterscheiden zwischen geplantem kombinierten Vorgehen und ungeplantem (CHEN et al.1975, MATAR et al.1973).

Die zuletzt genannte Verfahrensweise ist im Französischen als "la chirurgie de rattrapage" und im Angloamerikanischen als "salvage surgery" geläufig.

Natürlich kann man sich auch fragen, ob die Radiotherapie geplant oder eher ungeplant (nach operativem Fehlschlag) eingesetzt werden soll. Mangels Erfolg scheint jedoch ungeplantes strahlentherapeutisches Vorgehen im Schrifttum nicht diskussionswürdig zu sein. Postoperative Radiatio ist demnach stets als geplant zu verstehen.

Unter den Anhängern der ungeplanten Kombinationstherapie finden sich wiederum verschiedene Tendenzen. Die einen praktizieren sie bei Frühkarzinomen (DOYLE et al.1978, GLANZMANN 1978, JOHNSTON et al.1977), die anderen plädieren für diese Anwendungsform generell und unabhängig vom Erkrankungsstadium (BERTELLI et al.1970, CONCANNON 1971, FAYOS et al.1972, FLEMING et al.1976, FLETCHER et al.1967, KAPLAN et al.1977, LACCOUREYE et al.1977, PEREZ et al.1970, SIMON et al.1978, WANG 1972, WEY 1968). Um unnötige Operationen weiterhin zu vermeiden, sollte nach JOHNSTON et al.1977 3 Monate post radiationem zugewartet werden, da sonst die Biopsie fast immer Tumorgewebe zeigt. MATAR et al.1973 begnügt sich mit 6 Wochen.

Diese zentrale Frage - ob man statt geplant besser ungeplant verfahren sollte - wird bei ROLANDER et al.1971 diskutiert, wo Vergleiche mit FLETCHER et al.1967 angestellt werden. Danach schneiden Verfahren mit ungeplanter Operation schlechter ab (auch ANDRE bei SIMON et al.1979). Darüber hinaus kann eine Operation nach Bestrahlung oft gefährlich sein, wenn sich in der Zwischenzeit inoperable Verhältnisse gebildet haben (LACCOURREYE et al.1981).

Für eine geplante Kombinationstherapie machen sich folgende Autoren - überwiegend in fortgeschrittenen Stadien - stark: CHEN et al.1975, DOYLE al.1978, EDSTRÖM et al.1978, GIVENS et al.1981, JOHNSTON et al.1977 jüngere Erwachsene höherer Stadien, KAPLAN et al.1976, LINTNER et al.1967, PIQUET et al.1977, SHUMRICK et al.1979, WEICHERT et al.1976).

Bei der geplant Kombinierten Behandlung stellt sich die Frage des Bestrahlungszeitpunktes (KUP et al.1972). Das Lager der Autoren spaltet sich in Befürworter der präoperativen Radiotherapie (ANDREWS et al.1972, DOYLE et al.1978, FLEMING et al. 1976, MALTZ et al.1974, MANTRAVADI et al.1978, NEAL et al.1973, PEREZ et al.1976 I + II, QUENELLE et al.1979, ROLANDER et al. 1971, SHREWSBURY et al.1981, SHUMRICK 1975, SHUMRICK et al.

1979, WEICHERT et al.1976) und Befürworter der postoperativen Bestrahlung (BARRS et al.1979, DIETZ et al.1979, LACCOURREYE et al.1981, LINTNER et al.1967, PIQUET et al.1977, SIMON et al. 1979). Die Meinungen, ob primär operiert werden soll oder ob die Radiatio der Chirurgie aus tumorbiologischen Gründen voranzugehen hat, sind also geteilt (WEY et al.1978).

Wie oben ersichtlich wählen vor allem amerikanische Autoren die Sequenz der präoperativen Radiatio. Ihre Absicht wird leicht einsichtig; man erwartet von der Bestrahlung eine Reduktion des Tumorvolumens und eine Sterilisation unsichtbarer neoplastischer Infiltrationen speziell im Zungenniveau. Die Operation erlaubt dann die Entfernung eventueller Tumurreste (MALTZ et al.1974, ROLANDER et al.1971, SHUMRICK et al.1979). Vielleicht läßt sich mit der präoperativen Bestrahlung auch manche Operation vermeiden, sollte man sich intra therapiam zu ungeplantem Vorgehen entschließen. Nach FLETCHER et al.1967 sind periphere Tumoranteile präoperativ in einem besseren Oxygenierungszustand (auch lt.KUP et al.1972) und deshalb radiosensibler, das schlecht mit Sauerstoff versorgte zentrale Krebszellnest kann dann operativ entfernt werden.

Bei SHUMRICK et al.1979 wird die bessere Vorbereitung zur Operation des Patienten herausgestellt, die simultan neben der präoperativen Radiatio durchführbar ist. Jedoch ist auf die sich dann ergebenden Schwierigkeiten aufmerksam zu machen wie technische Operationsprobleme (PIQUET et al.1977); z.B. sieht der Chirurg die Tumorgrenzen nicht mehr genau. Einige Autoren markieren deshalb den Tumor vor der Bestrahlung mit Farbstoff (chinesische Tusche - indian ink) mit einem Sicherheitsabstand von 1,5 bis 2 cm (QUENELLE et al.1979, ROLANDER et al.1971, SHUMRICK 1975, SHUMRICK et al.1979, WEICHERT et al.1976). Lt. PIQUET et al.1977 ist dies zwar bei oberflächlichen Läsionen sinnvoll, nicht jedoch bei tiefer Infiltration. Postradiativ liegen oft verzerrte anatomische Verhältnisse vor (Größenreduktion, Fibrose) und der Primärtumor schrumpft oft so dramatisch, daß er in seinen vollen Ausmaßen nicht mehr zu erkennen ist (QUENELLE et al.1979, SHUMRICK et al.1979). Bei der Operation besteht dann die Gefahr zu enger Resektionsgrenzen. EDSTRÖM et al.1978 führt eine große Marginalrezidivrate bei PEREZ et al. 1976 II auf diese Gefahr zurück.

Außerdem ist bei präoperativer Radiatio gehäuft mit postoperativen Komplikationen zu rechnen (PIQUET et al.1977): oro- bzw. pharyngokutane Fistelbildung, Carotisruptur, u.U. tödliche Hämorrhagien, Gesichtslähmung, Wundnekrosen, persistierende Dysphagie teilweise mit Aspiration, Einbruch der Pharynxverschlußfläche, Wunddehiszienz, Osteoradionekrose der Mandibel, Zungenmotilitätsstörungen (BAKER et al.1965, CHEN et al.1975, NEAL et al.1973, ROLANDER et al.1971, WANG 1972, WEICHERT et al.1976, WEY 1968). WANG 1972 gibt die Fistelbildung mit 18% an, BAKER et al.1965 mit 20% und langfristige Dysphagie mit 9%. Bei Fistelbildung im Bereich der vorbestrahlten Carotiden ist lt.JOHNSTON et al.1977 die Entstehung einer Carotisruptur fast gewiß. Weiterhin machen sich, sofern ein größerer operativer Zugang gewählt wird, beim Wundverschluß Probleme bemerkbar. Häufig ist auf Rekonstruktionsplastiken bzw. Transplantate zurückzugreifen (zervikale oder deltopektorale Lappen) (JOHNSTON et al.1977, KIRKBY et al.1978, PIQUET et al.1977 nach Dosen ab 50 Gy -, SIMON et al.1978).

Die Literatur weist sehr unterschiedliche präoperative Bestrahlungsdosen (KUP et al.1972) auf, die von 20-80 Gy reichen. Man ist sich demnach uneinig über die ideale Dosierung; auch die postradiative Erholungsperiode bis zur Operation wird differierend gewählt (2-6 Wochen). Dies obwohl SHUMRICK et al.1979 glaubt, daß bei der geplanten Kombinationstherapie Timing, Dosierung, Erholungsperiode und Zeitpunkt der nachfolgenden Operation für den Erfolg entscheidend sind.

Um die postoperative Komplikationsrate möglichst niedrig zu halten, wählen mit ROLANDER et al.1971 mehrere Autoren präoperative Dosen von 40-45 Gy oder niedriger. Darf man aber aus Furcht vor erhöhten Komplikationsraten die präoperative Strahlendosis nicht voll ausfahren (kurative Dosen bewegen sich ab 50 Gy aufwärts), dann wird das Prinzip der gegenseitigen Wirkungsverstärkung, das ursprüngliches Ziel dieser Behandlungsform ist, in Frage gestellt; denn eine zusätzliche Radiatio ist letzten Endes als Sicherungsmaßnahme gedacht, sollte eine restlose Tumorentfernung durch Operation nicht gewährleistet sein. Diese Überlegung gilt vor allem deshalb, weil MANTRAVADI et al.1978, MATAR et al.1973 und PEREZ et al.1976 I u.II sich präoperativ für höhere Dosen aussprechen, die offensichtlich er-

folgreicher sind als Niedrigdosistechniken.

PEREZ et al.1976 I plädiert deshalb für eine ausreichend präoperative Dosis, weil Träger solcher Resektate, die postradiativ keinen Tumor mehr erkennen lassen, mit einer hohen Rezidivfreiheits-Wahrscheinlichkeit verbunden sind. SHREWSBURY et al.1981 kann dies allerdings nicht nachvollziehen.

Lt. JOHNSTON et al.1977 ist eine postoperative Radiatio günstiger bei Tumoren, von denen man von vornherein weiß, daß man eine kombinierte Therapie anwenden muß. Operation vor Radiatio wirkt tumorreduzierend und die Bestrahlung kann einer höheren Effektivität zugeordnet werden aufgrund der dann geringeren Tumormassen; die Radiatio kann postoperativ auch eher auf tumorizide Dosen gefahren werden (DIETZ et al.1979). Weiterhin kann das Bestrahlungsfeld und die -dosis genau individuell nach den histologischen Gegebenheiten, die erst postoperativ genau bekannt sind, gewählt werden (LACCOURREYE et al.1981). Unkompliziert - im Gegensatz zur präoperativen Radiatio - scheint die Dosiswahl bei der postoperativen Bestrahlung zu sein, wo bei Karzinomen übereinstimmende Dosen von 50 Gy aufwärts angegeben werden (KUP et al.1972). Nach GLANZMANN 1978 sollte auch dann der postoperativen Radiotherapie der Vorzug gegeben werden, falls ausgedehntere plastische Defektdeckungen intra operationem vorgesehen sind; jederzeit werden dabei nach Einheilen des Transplantates Dosen um 70 Gy möglich. Hingegen scheint das bei präoperativer Radiatio nicht ohne weiteres gewährleistet zu sein, da viele Autoren recht niedrige präoperative Dosen angeben. Vielleicht kann die volle Dosis präoperativ auch deshalb aus operationstechnischen Gründen nicht verabreicht werden, weil sonst der Chirurg nicht mehr weiß, wo er resezieren soll, falls der Tumor vollkommen verschwunden ist.

Auch JOHNSTON et al.1977 zieht eine postoperative Radiatio der präoperativen vor, weil

1. ausgedehnte Operationsfelder mit Schleimhautverschluß vom Patienten besser vor einer Hochdosisbestrahlung vertragen werden;
2. mikroskopische Tumorausdehnung, die präoperativ nicht bemerkt wurde, postoperativ in die Bestrahlungsfelder voll eingeschlossen werden kann.

Der postoperativen Bestrahlungssequenz ließe sich wiederum entgegenhalten, daß schlecht ernährtes und damit wenig durchblutetes Narbengewebe die Wirksamkeit der Strahlen wesentlich

einschränkt. Deshalb ist man bei dieser Vorgehensweise dazu angehalten, post operationem so früh wie möglich nachzubestrahlen (WEY 1968). Bei JOHNSTON et al.1977 beginnt die Radiatio - ähnlich der eigenen Studie - ca 4 Wochen postoperativ, wenn die Heilung gut voranschreitet.

BILLER et al.1972, DOYLE et al.1978 und SCHUMANN et al.1980 führen dagegen sowohl eine niedrig dosierte präoperative Bestrahlung durch (20-30 Gy) als auch eine postoperative Aufsättigung (auf ca 60 Gy); diese Techniken lassen aber gegenüber dem bisher besprochenen keine eindeutigen Vorteile erkennen. Bestrahlungstechnisch liegt hier im Endeffekt eine split-course-Verfahrensweise vor.

Die therapeutische Vorgehensweise der kombinierten Behandlung sollte nach KAPLAN et al.1977 gemäßigt sein, da viele Patienten ältlich und in schlechtem AZ sind und aggressive Kombinationsbehandlungen (sprich aufwendige Operationsverfahren) oft unrealistisch wären. Trotzdem kann die Operation auch eines greisen Patienten dankbar sein (Lit. bei WEY 1968) und besser vertragen werden als eine extensive Radiatio (FLETCHER et al. 1967).

An möglichen Primärtumoroperationen stehen zur Diskussion die transoral durchführbare (erweiterte) Tumortonsillektomie, die laterale Pharyngotomie sowie die Monoblockoperation, bei der streng genommen Primärtumor und ipsilaterale Halslymphknoten in einem zusammenhängenden Resektat (composite resection) entfernt werden (WEY et al.1978). Mit der Einführung des Monoblockverfahrens für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich wurden lt. MÜNDNICH 1960 Grundsätze und Erfahrungen übernommen, welche anhand von Operationen an Brust- und Rektumkrebs vorlagen: Beseitigung des Primärtumors mit den regionären Lymphknoten und allen dazwischenliegenden Lymphbahnen. Einige Autoren verfahren operationstechnisch zwar gleich wie bei der Monoblockoperation, doch werden Primärtumor und Halslymphknoten in getrennten Resektaten entfernt; die beiden letztgenannten Operationsarten lassen sich allgemein als Blockresektionen bezeichnen. Selbstverständlich sind die anderen Eingriffe ebenfalls in der gleichen Sitzung mit einer Halslymphknotenausräumung kombinierbar. Für laterale Pharyngotomie und Blockresektion sind jeweils laterale Zugänge zu schaffen. Bei der Operationseinteilung ist

also genau zwischen lokalen Eingriffen auf transoralem Wege und Großeingriffen von außen zu differenzieren (auch nach KUP et al.1972).

Lt. SIMON et al.1978 trägt für die chirurgische Indikationsbildung stark bei ein mitunter nicht aushaltbares Schmerzsyndrom, das begleitet ist von Funktionsstörungen (Mundgeruch, Trismus, Zungenzwangslage).

Die (erweiterte) Tumortonsillektomie (Tumor-TE) wird oft speziell bei kleineren Primärläsionen in Erwägung gezogen, wobei dann eine komplette Resektion möglich ist (BARRS et al. 1979, FLETCHER et al.1967, GANZ 1981, KUP et al.1972, LACCOURREYE et al.1977 + 1981, LINTNER et al.1967, MARTIN et al.1941, SCANLON et al.1967, TRAVIS 1976, WHICKER et al.1974, ZANGE 1960). GILBERT 1974 rät die Tumor-TE grundsätzlich als Erstmaßnahme an, um die Therapie besser planen zu können. Diese Maßnahme, sofern sie primär durchgeführt wird, eignet sich auch als Biopsie für die histologische Bestimmung und dient dann sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken (GANZ 1981, HUBER et al.1969, TRAVIS 1976). Mitunter wird die Tumor-TE nicht als blutiger Eingriff empfohlen, sondern als elektrochirurgische Maßnahme, die auf HUET et al.1957 und PIETRANTONI bei MÜNDNICH 1960 und bei WEY et al.1978 zurückgehen. Tumorausläufer können so besser entfernt werden als mit dem Skalpell (ZANGE 1960). ZANGE 1960 verficht eine sehr übersichtliche, schichtweise Elektroresektion , wobei funktionell nachteilige oder komplikationsreiche Unterkiefereingriffe vermieden werden können. Lt. KUP et al.1972 kann mit der Elektroresektion die intraoperative Streuung von Tumorzellen eingeschränkt werden. Lt. QUENELLE et al. 1979 liegt beim Tonsillenkarzinom des öfteren eine multizentrische Erkrankung vor, die nach HEALEY bei QUENELLE et al.1979 und WHICKER et al.1974 besser transoral resezierbar ist, weil technisch aufwendigere Operationen nicht alle Zentren umfassen können; oral wird eine extensive Resektion der veränderten Schleimhaut unter sekundärer Heilung möglich. BERVEN bei WEY 1968 zieht eine Elektrokoagulation von Tonsille und Umgebung einer Elektroresektion vor und wartet die spontane Abstoßung des nekrotischen Gewebes ab.

Die Verfechter elektrochirurgischer Maßnahmen setzen sich

über die Bedenken von FLETCHER et al.1967 und SOERENSEN bei WEY 1968, daß dabei koagulierte Randgebiete histologisch nicht mehr kontrollierbar sind, hinweg.

Einer Tumor-TE sollte nach der Meinung einiger Autoren jedoch eine Ligatur der a. carotis externa bzw. der a. lingualis vorausgeschickt werden, da sonst heftige Blutungen drohen (KUP et al.1972 bei ausgedehnteren Tumor-TE, SOERENSEN bei MÜNDNICH 1960, WEY 1968, ZANGE 1960).

Lt. MÜNDNICH 1960 bereitet es im allgemeinen keine Schwierigkeiten, durch den geöffneten Mund Teile der angrenzenden Zunge zu entfernen; daher genügt oft der Zugang durch den weit geöffneten Mund; in Lokalanästhesie oder Intubationsnarkose ist dieser Weg selbst bei entzündlicher Kieferklemme noch frei, das Verfahren scheidet jedoch aus bei eingeschränkter Mundöffnung aufgrund von Tumorinfiltration. Seiner Meinung nach fällt die Tumor-TE auch dann noch technisch leicht, wenn die Tonsillenkapsel schon überschritten ist, jedoch darf der Tumor noch nicht tief in die Umgebung übergegriffen haben; Voraussetzung für den Eingriff ist die Tumormobilität auf der Fascie des m. pterygoideus medialis (auch KUP et al.1972). Nach HUBER et al. 1969 sollte bei Mobilität der Tonsille und ihrer Logenelemente eine Tumor-TE durchgeführt werden, die nicht schwerwiegender als eine Biopsie, dieser aber zumindest diagnostisch überlegen ist, da der Pathologe größere Gewebsstücke erhält.

Die Frage, ob man nicht bei Vorliegen eines Tonsillenkarzinoms als Zweitkarzinomprophylaxe grundsätzlich auch die andere Tonsille im Rahmen einer TE entfernen sollte, wird von SCHÖNDORF et al.1971 gerade bei jüngeren Patienten befürwortend zur Diskussion gestellt.

Einige Autoren favorisieren die Tumor-TE als geeignetes Resektionsverfahren bei Bestrahlungspersistenzen bzw. -rezidiven (BERVEN bei WEY 1968, LACCOURREYE et al.1977, PIQUET et al. 1977, WEY 1968). Andererseits wird in solchen Fällen generell auf Blockoperationen verwiesen (FLEMING et al.1976, WEY et al. 1978).

Dagegen wird nach PIQUET et al.1977 die Tumor-TE kaum noch praktiziert; wegen der großen Halsgefäße kann sie gefährlich sein und bleibt oft bei voluminösen Tumoren insuffizient;

trotzdem hat sie einige Anhänger. Nach WEY et al.1978 sind jeder transoralen Chirurgie enge Grenzen gesetzt und deshalb werden diese Eingriffe heute seltener ausgeführt als noch vor 10 Jahren. Eine alleinige Tumor-TE, die nicht das gesamte Primärkarzinom entfernen kann (palliativ), hat nach LINTNER et al. 1967 nur die Bedeutung einer Probeexzision. Nach LACCOURREYE et al.1977 ist die limitierte Elektrokoagulation als Palliativeingriff bei größeren Tumoren mitunter indiziert.

Die Ansichten über die Tumor-TE divergieren also noch mehr bei größeren Primärläsionen: Während DENECKE bei MÜNDNICH 1960 das Vorgehen durch den geöffneten Mund auch dann noch erlaubt, wenn der Tumor auf die Flügelgaumengrube und den Unterkiefer übergegriffen hat (er nimmt dann den proc. styloideus mit den Muskelansätzen heraus, teilweise auch Backenzähne mit Unterkieferanteilen), und WHICKER et al.1974 auch noch bei fortgeschrittener Primärläsion gleichberechtigt mit der Blockoperation die Tumor-TE durchführt, verlangt die Mehrzahl der Autoren größere Eingriffe. PIETRANTONI bei KUP et al.1972 hält jedoch schon 1957 die Monoblockoperation für überholt.

Die laterale Pharyngotomie ist weitgehend in den Hintergrund gedrängt (DIETZ et al.1979); sie schont nach der Ansicht von MÜNDNICH 1960 als Vorläufer der Monoblockresektion im allgemeinen zwar die für den Schluckakt wichtigen Muskeln, kommt jedoch heute bei Radikaloperationen wegen nur engem Zugang zum Rachen nicht mehr in Frage, allenfalls nur bei kleinen Tumoren (ZANGE 1960). Ebenso hat die pull-through-Methode heute allgemein keine Bedeutung mehr (MÜNDNICH 1960).

Lt. SIMON et al.1978 gelangt die Blockresektion wieder zu Ehren; früher wurde sie als letzte Hilfsmaßnahme nach Bestrahlungsfehlschlag angesehen.

Teilweise werden Blockoperationen für alle Stadien angeraten, besonders für große Primärtumoren (BARRS et al.1979, CALAMEL et al.1967, FLETCHER et al.1967, LACCOURREYE et al.1977 + 1981, PIQUET et al.1977, TERZ et al.1967, WEY et al.1978); im Speziellen wird die Indikation zur Monoblockresektion bei Primärtumoren gesehen, die den sulcus amygdaloglossus überschritten haben oder - und dies entspricht dem eigenen Vorgehen - bei Tumoren, die entweder schon an den Mandibel fixiert sind oder

deren Primärläsion palpatorisch von subdigastrischen Lymphknotenmetastasen kaum abgrenzbar ist (MÜNDNICH 1960, WEY 1968, WEY et al.1978). Dieser Eingriff wird von DIETZ et al.1979 bei Mitbefall des retromolaren Schleimhautbereichs und des Mundbodens durchgeführt, von ZANGE 1960 bei Mitbefall unzugänglicher Gebiete wie der Flügelgaumengrube oder der fossa infratemporalis.

Auch große Operationseingriffe sollten lt. MÜNDNICH 1960 gerade im Mesopharynx elektrochirurgisch ausgeführt werden, nach SHUMRICK et al.1978 sollte der Tumorrand obligatorisch durch Kryoresektion unterstützend exzidiert werden, damit kein malignes Restgewebe zurückgelassen wird und sich die Chancen zur Primärheilung verbessern.

Prinzipiell sind Blockresektionen jederzeit individuell ausweitbar, z.B. auf Teil-Maxillektomie oder totale Laryngektomie (TERZ et al.1967).

Anhand einer Blockoperation werden in der Literatur in der Regel, je nach Tumorausdehnung außer der fossa tonsillaris und Mandibulaanteilen exzidiert:

1. Zungengrundanteile (über die Meridianlinie hinaus - kritisch),
2. Gaumensegel(anteile),
3. Gaumenbögen,
4. laterale und evtl. hintere Pharynxwand,
5. Mundbodenanteile,
6. para- und retropharyngeale Lymphknoten,
7. retromolares Dreieck,
8. spatium pterygoideum mit m.pterygoideus medialis,

(FLETCHER et al.1967, NEAL et al.1973, PEREZ et al.1970, PIQUET et al.1977, QUENELLE et al.1979, SHUMRICK 1975, SHUMRICK et al.1979).

SIMON et al.1978 sieht die Blockresektion kontraindiziert bei Karzinomausdehnungen über die Medianlinie hinaus, WEY 1968 bei sehr tiefreichender Zungeninfiltration, oder starkem übergriff auf die Pharynxwand.

Von sehr ausgedehnten Primärläsionen können auch große chirurgische Eingriffe nur grenzwertig viel Gewebe entfernen (PEREZ et al.1976 II).

Vor allem in den USA herrscht eine aufgeschlossenere Grundhaltung gegenüber einer aggressiven Tumorchirurgie.

Befürworter chirurgischer Großeingriffe (Block-OP) sind in den letzten Jahren vor allem amerikanische Autoren. Um den primären Wundverschluß in Anbetracht der großen Schleimhautopfer

ohne aufwendige chirurgische Plastik allein mit Mobilisieren von Zungengrund und seitlicher Oropharynxwände zu garantieren (was im übrigen den Schluckakt und die Artikulation lt.SHUMRICK 1975 nicht behindert), wird die permanente Unterkieferwinkelresektion auch ohne Mandibulabefall angeraten (DIETZ et al.1979, FLETCHER et al.1967, PIQUET et al. 1977, QUENELLE et al.1979, SHUMRICK 1975, SHUMRICK et al.1979, SIMON et al.1978+1979). Bei sehr großen Tumoren ist mitunter aber dennoch ein Rekonstruktionslappen zum Verschluß nötig (SHUMRICK et al.1979, FLETCHER et al.1967). Darüber hinaus gibt es noch weitere Gründe, welche für eine permanente Unterkieferteilresektion sprechen: Strahlenabsorbierendes Knochenmaterial vor dem eigentlichen Tumorbett wird ausgeschaltet, und eine qualvolle Kieferklemme im Finalstadium kann vermieden werden.

Bei WEY et al.1978 ist eine generelle Teilresektion der Mandibel allein schon deshalb unvermeidlich, weil wegen der Notwendigkeit einer raschen Kombinationsfolge der Radiatio auf die Operation keine Rücksicht auf Rekonstruktionsmaßnahmen am Unterkiefer genommen werden kann. Solange die Mandibulateilresektion die Mandibulasymphyse nicht erreicht, ist der Eingriff nach SIMON et al.1978 kosmetisch vertretbar.

Demgegenüber plädieren andere Autoren - solange der Unterkiefer nicht mitbefallen ist - nur für eine temporäre Mandibulaosteotomie, um besseren operativen Einblick zu gewinnen; die Mandibel soll demnach erhalten werden, da sie nur dann mitbefallen ist, wenn der Tumor mit ihr direkt kontaktiert (BARRS et al.1979, KRÄNZL et al.1976, MÜNDNICH 1960, WHICKER et al.1974). Bei temporärer teilweiser Mandibulektomie werden dann zum Verschluß häufig Rekonstruktionsplastiken nötig. Nach WEY et al. 1978 haben schon vor der Jahrhundertwende die Chirurgen VON LANGENBECK und VON MICULICZ erkannt, daß die Monoblockoperation nur unter Resektion des Mandibulawinkels in übersichtlicher Weise möglich ist.

Die Entfernung von Primärtumor und ipsilateraten Halslymphknoten in einem einzigen Resektat anhand der Monoblockoperation ist nach ZANGE 1960 nur unter endgültiger Mandibulateilresektion möglich. Nach FLETCHER et al.1967 muß immer dann die Mandibula teilreseziert werden, wenn stärkere Bestrahlungsdosen

vorausgingen und größere Teile der deckenden Mukosa fehlen. Dies läßt den Verdacht aufkommen, daß die Sequenzwahl der präoperativen Radiatio vielleicht mitunter zu umfassenden Blockresektionen mit Mandibelteilentfernung zwingt.

Obwohl der Eingriff der Blockresektion wie die meisten zervikofazialen Eingriffe mißfällt, ist er lt. SIMON et al.1979 bei Patienten in schlechtem AZ, bei Alkoholikern und Unterernährten die am meisten durchgeführte Praxis; dennoch setzt PIQUET et al.1977 für diesen nach seinen Worten doch belastenden Eingriff einen guten AZ voraus.

Mögliche Komplikationen hängen vom jeweils durchgeführten Therapieumfang und auch von der Abfolge einzelner Therapieteile ab .

Lt.SIMON et al.1978 sind Blockresektionen schwierige Unterfangen, deren Mortalitätsrate nicht zu vernachlässigen ist; eine perfekte Vorbereitung des Kranken ist besonders wichtig, um einen Großteil von Komplikationen von vornherein abzuwenden (Gebißsanierunng, präoperative Hygiene). Desweiteren sollten lt. SIMON et al.1979 eine vorherige Vitamintherapie und eine nasogastrische Sondenernährung es erlauben, den AZ zu verbessern, indem eine Gewichtszunahme eintritt; dies verwertet er als verläßlichen Test für die Beurteilung der Operabilität; das Nichteintreten von Wiedererholungszeichen wertet er als Kontraindikation für einen Blockeingriff. Nach DARGENT bei MÜNDNICH 1960 vertragen Alkoholiker und Patienten mit Leberschäden Blockresektionen im allgemeinen schlecht.

Drohendes Abweichen des Unterkiefers nach Resektion eines Anteils zur kontralateralen Seite und mangelnde Okklusion in der postoperativen Phase werden vermieden oder korrigiert mit als Zahnkronen dienenden Metallplatten (SHUMRICK 1975) oder mit Kunstharzschienen zur Verankerung restlicher Zähne (WEY 1968) als kieferorthopädische Nachsorge.

Die postoperative Morbiditätsrate - alle Eingriffe zusammengefaßt - sieht WANG 1972 bei 22%. Besonders drohen - zumal mit einer Radiatio verbunden - nach Blockoperation mehr als nach Tumor-TE (da bei ersterer bedeutend mehr reseziert wird) folgende Komplikationen: (Carotis-)Blutungen, Dysglossie, Nekrose, (Speichel-)Fisteln, Nahtdehiszienz, Osteomyelitis und Schluck-

unfähigkeit (BAKER et al.1965, JOHNSTON et al.1977, SIMOM et al.1978, TERZ et al.1967, WEY 1968).

Um Carotisblutungen zu vermeiden, sollte nach Ansicht von SHUMRICK 1975 und SHUMRICK et al.1979 immer ein kleiner Hautlappen als abdeckender Schutz des Carotissystems zur Anwendung kommen.

Die bei Blockresektionen notwendige Tracheotomie mit dem in der Regel am 10.-14. postoperativen Tag erfolgenden Dekanülement birgt auch eine erhöhte Gefahr für Atemwegsinfekte. Bei SHUMRICK et al.1979 bedingt die Mitresektion von Zungengrundanteilen oder der lateralen Pharynxwand postoperativ größere Sprachprobleme, denen aber der Sprachtherapeut abhelfen kann.

Die hohe postoperative Morbiditätsrate bewegt MATAR et al. 1973 dazu, sich nur für ungeplante Blockresektionen nach Radiatiopersistenz oder -rezidiv auszusprechen.

Zur Operationsletalität werden selten Angaben gemacht. Es finden sich Werte speziell den Blockeingriff betreffend zwischen immerhin 7,7% (CALAMEL et al.1967) und 10% (NEAL et al. 1973). Bei der Radiomonotherapie ist dagegen die Bestrahlungsletalität sehr gering (MATAR et al.1973).

Kombiniertes Vorgehen birgt höhere Komplikationsrisiken als die Radiomonotherapie, die präoperative Bestrahlungssequenz dabei mehr als die postoperative (GIVENS et al.1981, PEREZ et al. 1970).

Allgemeine Primärtumortherapieform (chirurgisch, radiotherapeutisch, kombiniert) / Rezidive (Erg.vgl.S.231,233,235-236,238-240)

Die Quote an Lokalrezidiven ist im Gegensatz zu anderen Rezidivorten noch einer der validesten Parameter zur Erfolgsbeurteilung der Therapieform am Primärtumor.

Die übersichten 63-65 stellen eine Autorenmehrheit heraus, welche gerade nach Radiomonotherapie eine erhöhte Lokalrezidivgefahr aufzeigt. Dem schließen sich DOYLE et al.1978, LACCOURREYE et al.1977 und MALTZ et al.1974 an. LACCOURREYE et al. 1981, MALTZ et al.1974 und MANTRAVADI et al.1978 weiten diese Ansicht auch auf regionäre Rezidive aus. Das Problem vermehrter Lokalrezidive post radiationem besonders bei großen Primärläsionen sprechen DIETZ et al.1979, JOHNSTON et al.1977, KAPLAN et al.1977, PEREZ et al.1976 II und PIQUET et al.1977 an. Lt. WHICKER et al.1974 warnen hohe Lokalrezidivraten nach Radiomo-

Übersicht 63
Nach Op+Rad weniger Lokalrezidive als nach Rad:

Therapieart am Primärtumor/ Rezidive	Pat.-zahl n	Rezidive lokal	Rezidive HLK-metast.	Rezidive Fernmetastas.	Rezidive insgesamt	p =
Radiatio						
BERGER et al. 1971	134			14 10%		
GLANZMANN 1978	161	83 52%	55 34%	20 12%		
KAPLAN et al. 1977	55	22 40%				
LACCOURREYE et al. 1977	96	43 45%				
MANTRAVADI et al 1978	94	54 43%				
MURTHY et al. 1980	57	21 37%	18 32%			
PEREZ et al. (I) 1976	105	45 43%				
WANG 1972	155	118 76%	14 9%	7 5%	139 90%	
Kombiniert (Op+Rad)						
MALTZ et al. 1974	36	19%	14%	6%	39%	

Übersicht 64
o=Operation; r=Radiatio; k=Kombinierte Therapie (o+r)
Nach Op bzw Op+Rad weniger Lokalrezidive als nach Rad:

Therapieart am Primärtumor/ Rezidive		Pat.-zahl n	Rezidive lokal	Rezidive HLK-metast.	Rezidive Fernmetastas.	Rezidive insgesamt	p =
BARRS et al.	1979 o	90	13 14%	16 18%		34 38%	x
	r	29	13 45%	2 7%	1 3%	18 62%	x
	k	20	8 40%	0 0%	0 0%	8 40%	x
GIVENS et al.	1981 o	21	3 14%	1 5%	0 0%	4 19%	
	r	52	11 21%	5 10%	9 17%	25 48%	
	k	31	6 19%	1 3%	11 35%	18 58%	
LACCOURREYE	o	41	7 17%	5 12%		26%	
et al.	1981 r	117	43 37%	34 29%		54%	
PEREZ et al.	1970 o	19	5 26%	7 37%	1 5%	10 53%	
	r	54	27 50%	9 16%	5 9%	30 56%	
	k	45	19 42%	11 24%	5 11%	26 58%	
PEREZ et al. (II)	1976 r	95	34 36%	18 19%	13 14%	49 52%	
	k	98	26 27%	29 30%	10 10%	46 47%	
TERZ et al.	1967 o	164	41%				+
	r	320	163 51%	172 54%			+
WHICKER et al.	1974 o	45	19%	17%			
	r	*	49%				
HNO-KLINIK	o	3	1 33%	0 0%	0 0%	33%	
TÜBINGEN	1984 r	44	20 45%	7 16%	4 9%	64%	
	k	51	11 22%	10 20%	1 2%	41%	

* = Durchschnitt von 7 publizierten Studien
x = Signifikanzniveau p=0,02
\+ = " p<0,04

Übersicht 65
Nach Rad weniger Lokalrezidive als nach Komb. Th. (Op+Rad):

Therapieart am Primärtumor/ Rezidive	Pat.-zahl n	R e z i d i v e lokal	HLK-metast.	Fernmetastas.	insgesamt	p =
Radiatio						
FLETCHER et al. 1966	89	18 20%	17 19%	8 9%	23 26%	
GELINAS et al. 1973	125	23 19%				
FLEMING et al. 1976	35	13%	25%	38%	46%	
SHUKOVSKY et al.1973	129	25 19%				
Kombiniert (Op+Rad)						
FLEMING et al. 1976	27	*35%	*48%	*4%	*85%	
SCHREYER et al. 1969	9	4 44%				

* = ungeplante Operation beinhaltend

notherapie in der Literatur vor der Ansicht, Tonsillenkarzinome allgemein für radiosensibel zu halten.

Nach CHEN et al.1975 und PEREZ et al.1976 II zeigen sowohl Radiatio als auch Operation jeweils als Monotherapieform niedrige Kontrollraten. Deshalb rät GIVENS et al.1981 zumindest bei umfassenderem Primärtumor zur Kombiniert chirurgisch-radiologischen Therapieform. Die Übersichten 63+64 bestätigen diese Ansicht größtenteils. Dabei gilt es zwischen geplanter und ungeplanter Operation (wegen Bestrahlungsrezidiv) zu unterscheiden. Kombinationstherapie mit ungeplanter Operation scheint mit höheren Rezidivraten behaftet zu sein als geplantes Vorgehen (s.FLEMING et al.1976 in Übersicht 65). Eigentlich müßte ein Fehlschlag nach ungeplantem Vorgehen zu Lasten der Radiomonotherapie gehen, da im Prinzip schon die präoperative Radiatio versagt hat. Das recht ordentliche Abschneiden der operativen Monotherapie in den Übersichten 63 und 64 rührt vor allem daher, daß diese Therapie bevorzugt in Frühstadien zum Einsatz kommt. Trotzdem schätzen einige Autoren die Rezidivinzidenz nach alleiniger Operation generell niedriger ein als nach ausschließlicher Bestrahlung (BARRS et al.1979, TERZ et al.1967).

Schon allein deshalb scheint es indiziert - wenn irgend möglich - eine Operation als Erstmaßnahme bevorzugt einzuplanen.

Aussagen über Rezidivquoten sind nach Kap.2.3.2 mit Unsi-

Übersicht 66

Chemottherapieart/ Remission des Tumors	Pat.-zahl n	Remission "Komplett"		"deutlich"		"leicht"		"Progression"		p =
Cis-Platin+simultane Hochvolttteleradiatio (+teilw.anschließ. Op)										
HIGI et al. 1983	*32	22	69%			7	22%	3	9%	
Methotrexat i.v. +anschließ. Radiatio										
KLIMO et al. 1974	*10	7	70%			1	10%	2	20%	
KNOWLTON et al.1975	*48					13	27%	keine sign. Diff.zu Radiatio		
Methotrexat oral +anschließ. Radiatio										
KLIMO et al. 1974	*38	18	47%			9	24%	9	24%	
Bleomycin +anschließ. Radiatio										
WANNENMACHER et al. 1975	*18	11	61%			7	39%			
Methotrexat i.a. +Bleomycin i.a.										
BITTER 1973	§		70%							
5-Fluoro-Uracil +anschließ. Radiatio										
DIETZ et al. 1978	16			11	69%	5	31%			

Chemotherapieart/ Rezidive	Pat.-zahl n	Rezidive lokal		HLK-metast.		Fernmetastas.		Persistenz		p =
Methotrexat(+Vincristin) +Bleomycin (+teilw.Op) +Radiatio										
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	7	2	29%	3	43%	0	0%	1	14%	

* = Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs
§ = Tumoren der Mundhöhle

cherheitsfaktoren behaftet. Hinzu kommt noch, daß die übersichten 63-65 kein stadiumspezifisches Bild abgeben. Trotzdem werden die eigenen Ergebnisse vom Großteil der Literatur gestützt. Jedoch muß Rezidivfreiheit noch nicht unbedingt Heilung bedeuten (s.Kap.2.3 und SCHULZ 1965), sodaß diese nicht uneingeschränkt als Erfolgsparameter einer bestimmten Therapie herangezogen werden kann.

Als Ursache für Radiotherapiefehlschläge kommen in Betracht

1. schlecht oxygeniertes und damit radioresistentes Neoplasmazentrum (ANDREWS et al.1972, ROLANDER et al.1971);
2. Neoplasmaanteile außerhalb des Bestrahlungsfeldes (ANDREWS et al.1972, BARKER et al.1977, PEREZ et al.1976 I, ROLANDER et al.1971);
3. lokal fortgeschrittene Erkrankung mit Ausdehnung auf Muskel und Knochen kann nicht ausgemerzt werden (WANG 1972);
4. Neoplasie ist von sich aus radioresistent (ANDREWS et al.1972);
5. ganz selten werden Spätrezidive der gewebeschädigenden Wirkung der Radiatio selbst angelastet (WILLEMSE 1974).

Mögliche Quellen für Fehlschläge nach Operation sind

1. lebensfähige Tumorzellen bleiben nach der Operation zurück CHEN et al.1975, ROLANDER et al.1971);
2. unbemerktes peripheres Wachstum maligner Zellen und damit inadäquate Resektionsgrenzen wegen mikroskopisch kleiner Tumorausläufer (ANDREWS et al.1972, ROLANDER et al.1971);
3. Dissemination von Tumorzellen in die Operationswunde, in den Lymphkreislauf oder die Blutgefäße während des chirurgischen Manipulierens (ANDREWS et al.1972, ROLANDER et al. 1971;
4. vaskulär oder lymphatisch entstandene Fernmetastasen sind schon vor der Operation entstanden (ANDREWS et al.1972).

Operations- und Bestrahlungstechniken am Primärtumor / Rezidive
(Erg.vgl.S.233, 235-242)

Das oben Gesagte und die nicht stadiumbezogene Betrachtungsweise schränken auch den Aussagewert von übersicht 67 ein. In dieser übersicht überraschen zunächst die relativ identischen Werte von Monoblock- und transoralem Lokaleingriff. Hier muß jedoch die Indikation zur Tumor-TE besonders bei Frühläsionen berücksichtigt werden. WHICKER et al.1974 hält dennoch eine ausschließliche Tumor-TE, wenn sie das Karzinom total entfernen kann, für völlig ausreichend, um den Tumor zu kontrollieren; die etwa gleich hohe Lokalrezidivquote nach Monoblockoperation (mit Mandibelteilresektion) und Tumor-TE läßt den Schluß zu, daß ein Lokalrezidiv weniger von embolischen Tumorzellen in der Mandibula herrührt, sondern mehr von restlichen Tumorzellen im Weichteilgewebe. Daß demnach die permanente Unterkieferteilresektion nicht in jedem Fall indiziert ist, darauf weist auch BARRS et al.1979 hin, bei dem die Blockoperation mit temporärer Mandibulotomie gleiche Lokalkontrollraten zeitigt wie mit permanenter Mandibelteilresektion. Bei vereinzelt sogar fortge-

Übersicht 67

Therapieart am Primärtumor/Rezidive (Op-Art,Radioth.-Art)	Pat.-zahl n	Rezidive lokal		HLK-metast.		Fernmetastas.		insgesamt		p =
Transorale Resektion										
WHICKER et al. 1974	45	9	20%	8	17%					
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	3	1	33%					1	33%	
Blockresektion										
WHICKER et al. 1974	35		17%							
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie und interst.Boosterung										
BEILER et al. 1977	22	4	18%							
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie										
FLETCHER et al. 1966	89	15	17%	17	19%	8	9%	23	26%	
MILLION et al. 1975	32	5	16%							
PEREZ et al. I 1976	105	45	43%							
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	44	20	45%	7	16%	4	9%	31	70%	
Radiatio - Hochvolt split-course										
MILLION et al. 1975	10	2	20%							
Radiatio - Orthovolt										
TERZ et al. 1967	320	163	51%	172	54%					
präoperative Radiatio (Monoblockresektion)										
SIMON et al. 1978	95								40%	
postoperative Radiat. (Monoblockresektion)										
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	10	0	0%	5	50%	0	0%	5	50%	
postoperative Radiat. (laterale Pharyngot.)										
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	8	2	25%	0	0%	0	0%	2	25%	
postoperative Radiat. (transorale Resekt.)										
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984										
(palliative Tu-TE)	12	2	17%	2	17%	1	8%	5	42%	
(vollständige Tu-TE)	18	6	33%	2	11%	0	0%	8	44%	
- Summe -	30	8	27%	4	13%	1	3%	13	43%	
präoperative Radiatio - geplant -										
BARRS et al. 1979	20	8	40%	0	0%	0	0%	8	40%	
MALTZ et al. 1974	36		19%		14%		6%		39%	
präoperative Radiatio - ungeplant -										
SIMON et al. 1978	95								40%	
WEICHERT et al. 1976	13	8	62%							
postoperative Radiat.										
SCHREYER et al. 1969	9	4	44%							
HNO-KLINIK TÜBINGEN 1984	48	10	21%	9	19%	1	2%	20	42%	

schrittenem Primärtumor führen TERZ et al.1967 und WEY 1968 sporadisch die Tumor-TE durch mit ermutigendem Erfolg.

Nach landläufiger Meinung resultiert mit dem Einsatz der Megavolttherapie eine wachsende Kontrollrate von Primärläsion und

Regionärbereich gegenüber der Orthovolttherapie (BERGER et al. 1971, FLETCHER et al.1967, GELINAS et al.1973, MÜNDNICH 1960). Das deutet auch übersicht 67 an. Die ausschließlich interstitielle Radiatio zeigt lt. FLETCHER et al.1966 ungenügende Erfolge, doch macht die interstitielle Dosisboosterung nach anfänglicher Megavoltbehandlung keinen schlechten Eindruck (BEILER et al. 1977, übersicht 67). Lt. KAPLAN et al.1977 und MILLION et al. 1975 bringt die in der Theorie wohlbegründete split-course-Megavoltbestrahlung keine praktischen Vorteile gegenüber klassischer Fraktionierung. Ganz im Gegenteil scheint die split-course-Methode bei mäßig bis fortgeschrittenen Läsionen sogar schlechtere Kontrollraten zu ergeben (KAPLAN et al. 1977, MILLION et al.1975).

Bei kombinierter Therapie mit geplanter Operation beeinflußt offensichtlich die Sequenzwahl von Operation und Radiatio die Kontrollrate nicht (übersicht 67, LINDBERG bei JOHNSTON et al. 1977). Andere Autoren halten aber eine Lokaltumorkontrolle gerade bei höheren Stadien nach präoperativer Radiatio für unsicherer als nach postoperativer; inadäquate Resektion von vorbestrahlten und damit veränderten Primärtumoren macht besonders Marginalrezidive wahrscheinlicher (z.B. BARRS et al.1979, PEREZ et al.1970). BILLER et al.1972 kann bei T3-Läsionen beobachten, daß eine niedrig dosierte präoperative Radiatio (30 Gy) die Lokalrezidivinzidenz nicht signifikant senkt; auch bei hoher präoperativer Dosis (60 Gy) kann der Autor aus der Literatur keine signifikanten Schlüsse ziehen. Demgegenüber ergibt bei SCHREYER et al.1969 die Sequenzzahl der postoperativen Radiatio bessere Resultate als die Radiomonotherapie bei fortgeschrittenen Stadien.

übersicht 67 deutet an, daß bei präoperativer Bestrahlung die Operation geplant sein sollte und das Rezidiv nicht erst abgewartet wrden darf, da sonst eine höhere Rezidivinzidenz resultiert (auch GELINAS et al.1973, LACCOURREYE et al.1981). Selbst wenn dieselben Erfolge nach prä- und postoperativer Radiatio vorausgesetzt werden, steht letztere infolge niedrigerer Komplikationsrate (s.o.) immer noch besser da.

Gemessen am Lokalrezidiv zeigt beim kombinierten Vorgehen die Monoblockresektion das beste Ergebnis (übersicht 67), jedoch liegen auch laterale Pharyngotomie und Tumor-TE noch gut

im Rennen. Man muß der Monoblockoperation aber den gehäuften Einsatz bei fortgeschrittenem Stadium zugute halten. überraschend wirkt das eigene Ergebnis, zu dem die Literatur keine Vergleichswerte bietet, daß palliative Tumor-TE der vollständigen in nichts nachsteht. So scheint die wesentliche Aufgabe der Operation beim kombinierten Vorgehen die Entfernung des schlecht oxygenierten Tumorzentrums zu sein. In der Tumorperipherie zurückbleibende Krebszellen werden dann durch die Bestrahlung in ausreichend großen Feldern abgetötet.

Als Therapie der Wahl nach erfolgtem Bestrahlungsrezidiv erklären viele Autoren die Operation (BAKER et al.1965, BARKER et al.1977, CONCANNON 1971, MATAR et al.1973, TERZ et al.1967, WEY 1968). Allerdings ist die Monoblockresektion nach Volldosisbestrahlungsrezidiven häufig unmöglich (SHREWSBURY et al.1981). Lt. KELLY et al.1975 profitieren Rezidivpatienten, die früher einer Radiatio bzw. Operation oder beidem unterworfen worden waren, wenig von einer wiederholten Operation oder Radiatio. Lt. FLETCHER et al.1967 und TERZ et al.1967 führt eine erneute Radiatio zu Nekrosen und kontrolliert selten den Krebs; die Operation eignet sich auch zu Palliativzwecken. Nach CONCANNON 1971 ist die Radiatio selten von kurativem Wert in der Behandlung von Lokalrezidiven, die nach anfänglich radikaler Chirurgie erfolgen. Nach TERZ et al.1967 hat eine Operation nach operativem Fehlschlag ebenfalls schlechte Aussichten. Insgesamt wird der Nutzen radiotherapeutischen Vorgehens nach operativem Fehlschlag eher negiert, sodaß die ungeplante postoperative Radiatio eher außer Diskussion steht.

Allgemeine Primärtumortherapieform (chirurgisch, radiotherapeutisch, kombiniert) / Prognose (Erg.vgl.S.242,245, 247-251)

Die übersichten 68 und 69 verdeutlichen stadiumunabhängig die in der Literatur veröffentlichten Prognosen.

Ohne Stadiumaufschlüsselung bietet vor allem die operative Monotherapie ein verfälschtes Bild, weil sie in Frühstadien relativ mehr bevorzugt wird als die übrigen Therapiearten; sie wird deshalb erst bei der stadienabhängigen Betrachtung interpretierbar (übersicht 70). Bei der Autorenmehrheit zeitigt unabhängig vom Stadium kombiniert operativ-radiologisches Vorgehen bessere Ergebnisse als radiomonotherapeutisches (übersicht 68). Dem schließen sich an LACCOURREYE et al.1981, MÜNDNICH 1960,

Übersicht 68

Bessere Prognose von OP bzw OP+Rad gegenüber Rad:

Therapieart am Primärtumor/ Prognose		Pat.-zahl	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent								Signifikanz
			O		R		O+R		R+C		O+R+C		
		n	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	p
			1		2		3		4		5		
ALTH et al.	1976	225			23								
ANDREWS et al.	1972	46			28*		79*						
BARRS et al.	1979	145	60	42	37		57	47					1/3>0,05
BOCKMÖHL et al.	1967					15		34					
CALAMEL et al.	1967	127	69	53	17	13		53					1/2<0,0003
CHEN et al.	1975	123	56		20								
GIVENS et al.	1981	91		88		27		32					
GLANZMANN	1978	161				26							
HUET et al.	1957	104			18								
KAPLAN et al.	1977	58					52	40					
KNOWLTON et al.	1975	96			17	10			14	9			
MALTZ et al.	1974	38	56*										
MATAR et al.	1973	33			38	29	43	43					
MINET	1971	15			33								
NEAL et al.	1973	30					50						
OEKEN et al.	1960	50				7		35					2/3>0,05
PETROVICH et al.	1980	205				14		24					2/3=0,25
PIQUET et al.	1977	65	44				48						
QUENELLE et al.	1979	58					59*						
ROLANDER et al.	1971	32					53						
ROUSSEL et al.	1967	61			33		67						
SCANLON et al.	1967	131		65		52							
SCHULZ	1965	259			22								
SEDA et al.	1969	32			19								
SHUMRICK	1975	62						64					
SHUMRICK et al.	1979	58					59*						
SKOWRONSKA	1970	52				37							
TAPLEY et al.	1959	65				32							
		1057§				19							
TERZ et al.	1967	650		25		19		27					1/2>0,05
WANG	1972	138			44+		61"						
WARD et al.	1968	135			38	22							
WEICHERT et al.	1976	37					71*+						
WEY	1968	534				17		33					
WHICKER et al.	1974	117		48		16		31					
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	103	50		33	27	70	57	0	0	0	0	
							1/3,3/5,2/5,1/4,1/5:p>0,05						
							2/3,3/4,2/4:p<0,05						

* = 2-Jahres-überlebensrate
\+ = rezidivfreie überlebensrate
" = unbestimmte überlebenszeit
§ = Literaturüberblick über 10 Autoren

übersicht 69

Relativ gute Rad-Prognose, teilweise besser als Op+Rad:

Therapieart am Primärtumor/ Prognose	Pat.-zahl	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent										Signifikanz
		O		R		O+R		R+C		O+R+C		
	n	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	3J	5J	p
		1		2		3		4		5		
BEILER et al. 1977	55			63	55							
CARDINALE et al.1977	13			48								
CHENG et al. 1980	66			+59								
DOYLE et al. 1978	155			43		40						
FLEMING et al. 1976	65			62	58	51!	35!					
FLETCHER et al. 1966	66			50	45							
GLANZMANN et al.1975	53			&40								
LINTNER et al. 1967	23					34						
PEREZ et al. 1970	118	47	36	44	38	42	29					
SHUKOVSKY et al.1973	129			47*+								
SIMON et al. 1978	95					!20						

* = 2-Jahres-überlebensrate
\+ = rezidivfreie überlebensrate
& = symptomfreie überlebensrate
! = Operation nach fehlgeschlagener Radiatio (ungeplant)

PETROVICH et al.1980 und TERZ et al.1967 (vermutet es). BOCKMÜHL et al.1967 führt zwar Fehlerquellen an, die verstärkt zu diesem Ergebnis führen können: z.B. könnte der Chirurg post operationem das Erkrankungsstadium höher einstufen als der sich vorwiegend auf klinische Untersuchungsmethoden stützende Radiologe oder dem Radiologen werden zumeist relativ mehr fortgeschrittene Fälle überwiesen (auch ANDREWS et al.1972) wegen des zu hohen Risikos eines chirurgischen Eingriffs. Trotzdem vermögen diese Fehlerquellen lt. BOCKMÜHL et al.1967 allein die Heilungsunterschiede nicht zu erklären; er und OEKEN et al.1960 deuten anhand von Literatur darauf hin, daß es nicht zufällig sein kann, wenn so zahlreiche Autoren die kombinierte Therapie prognostisch preisen. Insoweit lassen sich die eigenen Ergebnisse untermauern.

Diejenigen Autoren, welche in übersicht 69 für die Radiomonotherapie plädieren und gleichzeitig über eigene Ergebnisse nach Kombinationstherapie verfügen, können entweder nur auf recht kleine Unterschiede verweisen oder setzen die ungeplante Operation als Kombinationstherapie ein, bei der ein Versagen

Übersicht 70

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -stadiumbezogen-		Pat.-zahl n	Stadium	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent OP 3J	OP 5J	Rad 3J	Rad 5J	OP+Rad 3J	OP+Rad 5J	Signifikanz p
entspr. UICC alt				1		2		3		
BOCKMÜHL et al.	1967	39	I		80		29		46	
		112	II		0		19		37	
		127	III		0		10		29	
		12	IV				8			
SCHREYER et al.	1969	16	III			22	11	57+	29	
SÜßE et al.	1980	21	II				62			
		37	III				40			
		28	IV				3			
entspr. UICC neu										
HNO-KLINIK										2/3
TÜBINGEN	1984	25	I+II			50	50	85	85	>0,05
		35	III			25	25	73	63	<0,05
		31	IV			-	-	51	20	<0,05
entspr. AJC										
BAKER et al.	1965	10	I			75		83		
		13	II	25		33		100		
		25	III	33		33		16		
		10	IV	0		0				
BARRS et al.	1979	145	I			68				jew.
			II			52				1/2:
			III	54		38				>0,05
			IV	28*		14*				
CALAMEL et al.	1967	11	I	100	100	80	75	100	100	jew.
		23	II	87	75	18	18	75	67	1/2:
			III	67	60	0	0			<0,0003
			IV	43	20	0	0	25	25	
GIVENS et al.	1981	18	I	100	100	86	80	100	100	
		14	II	75	75	44	44	100	100	
		16	III			55	38	50	0	
		43	IV			8	4	38	20	
PEREZ et al.	1970	12	I	67	67	00	100	100	100	keine
			II		13		63		67	keine
		28	III			55	45	24	11	keine
SCANLON et al.	1967	32	I				72			Ab-
		34	II				56			fall
		37	III				54			sig-
		27	IV				22			nif.
SEDA et al.	1969	21	III			23				
TERZ et al.	1967		I		58		51			keine
			II		36		24			keine
			III+IV							keine
WANG	1972	66	III			33+				
		25	IV			16+				
		91	III+IV			29+				
WARD et al.	1968	108	I			100	100			
			II			34	9			
			III			29	13			
			IV			14	2			
WEICHERT et al.	1976	13	II						59	
		8	III						75	
		14	IV						75	
Einteilung unklar										
SKOWRONSKA	1970		III+IV				26			

* = 2-Jahres-Überlebensrate
\+ = rezidivfreie Überlebensrate
* = unbestimmte Überlebenszeit

übersicht 71

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -T-Status-bezogen-		Pat.-zahl n	T-Status	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent OP 3J	OP 5J	Rad 3J	Rad 5J	OP+Rad 3J	OP+Rad 5J	Signifikanz p
entspr. UICC alt				1		2		3		
ROLANDER et al.	1971	15	T3					60"		
entspr. UICC neu										
GLANZMANN	1978	8	T1				40		67+	
		33	T2				21		40+	
		67	T3				19		33+	
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	67	T1+2			39	26	77	72	2/3: <0,05
entspr. AJC										
SHREWSBURY et al	1981	14	T1			78*		100*		
		21	T2			50*		82*		
		48	T3			15*		76*		
		13	T4			0*		33*		
SHUMRICK et al.	1979	5	T1					100*		
		13	T2					43*		
		37	T3					60*		
WANG	1972	12	T1			82				
		80	T2			60				
		63	T3			15				

\+ = rezidivfreie überlebensrate
" = unbestimmte überlebenszeit
* = 2-Jahres-überlebensrate

eigentlich allein der Radiatio anzulasten wäre.

Keinen Erfolgsunterschied verschiedener Therapieformen läßt GLANZMANN 1978 erkennen.

Die übersichten 70 und 71 stellen die Ergebnisse anhand der Erkrankungsstadien heraus. Die Prognose lokalisierter Erkrankung ist nach Meinung vieler Autoren gut, unabhängig von der Therapieform (BAKER et al.1965, FLETCHER et al.1967, GIVENS et al.1981, MÜNDNICH 1960, PEREZ et al.1970). Doch schneidet bei CALAMEL et al.1967 die operative Grundhaltung signifikant besser ab (übersicht 70). Auch schränken hier recht konstante höhere überlebensraten nach kombinierter Therapie in übersicht 70 und 71 diese Auffassung ein. Bei fortgeschrittenem Karzinom erweist sich das kombinierte Vorgehen dem radiomonotherapeutischen oft überlegen (CARDINALE et al.1977, DOYLE et al.1978, EDSTRÖM et al.1978, PIQUET et al.1977, SÜßE et al.1980, WEY 1968); dem schließt sich übersicht 70 teilweise und noch mehr übersicht 71 an. Auch nach WARD et al.1968 weisen die Ergebnis-

se ausschließlicher Radiatio in höheren Stadien auf die Notwendigkeit effektiverer Therapiearten hin. Das alles stützt die eigenen Ergebnisse. Lt. WHICKER et al.1974 sind Tonsillenkarzinome weder stark anablastisch noch bemerkenswert strahlensensibel. Vielleicht stellt das die Erklärungsbasis dar, warum alleinige Operation sich teilweise erfolgreicher erweist als Radiomonotherapie. Infolge absoluter prognostischen überlegenheit der Kombinationstherapie ist deren höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko nach NEAL et al.1973 gerechtfertigt.

CHEN et al.1975, NEAL et al.1973 und WEICHERT et al.1976 halten bei fortgeschrittenen Tumoren nicht nur die Resultate nach Radiomonotherapie, sondern auch die nach alleiniger Operation prognostisch für unbefriedigend. Anhand übersicht 70 läßt sich diese Unzulänglichkeit der Operation nicht generell nachweisen.

Darüber hinaus bemühen manche Autoren die chirurgische Monotherapie bei höheren Stadien nur in vereinzelten Spezialfällen, was mituner zu guten Ergebnissen führen kann. Jedenfalls stellen sich in übersicht 70 die relativ besseren Prognosen kombinierter Therapie höherer Stadien konstanter dar als die nach ausschließlicher Operation - zumal bei denjenigen Autoren, welche stärkere Gruppen aufzuweisen haben.

Stark widersprüchliche Ergebnisse liegen so gesehen bei den Monotherapieformen vor. Für KRÄNZL et al.1976 z.B. profiliert sich wiederum in höheren Stadien die Radiomonotherapie gegenüber der Monochirurgie mit besseren Prognosen.

Andere Autoren halten bei fortgeschrittenen Karzinomen alle hier erörterten Therapieformen (operativ, radiativ, kombiniert) für unterschiedslos insuffizient (BAKER et al.1965, HIGI et al. 1983, LACCOURREYE et al.1981).

Operations- und Bestrahlungstechniken am Primärtumor / Prognose
(Erg.vgl.S.243-244,246-247,250-255)

übersicht 72 vermittelt Literaturergebnisse stadienunabhängig. Ein solcher Vergleichsmodus sichert zwar bei der Vielzahl möglicher Vorgehensweisen einigermaßen ansprechende Patientenzahlen in jeder Therapiegruppe, birgt aber den Unsicherheitsfaktor unbekannter Stadiumrepräsentation in sich.

Auffallend bei chirurgischer Monotherapie ist das überra-

übersicht 72

Therapieart am Primärtumor/ Prognose Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent 3 Jahre	5 Jahre	Signifi-Kanz-niveau p
Transorale Resektion					
BARRS et al.	1979	27	70	58	
SCANLON et al.	1967	9		"89	
WHICKER et al.	1974	45		58	
HNO-KLINIK					1/2-6)0,05
TüBINGEN	1984	3	50		1)
Laterale Pharyngotomie (mit Kieferresektion)					
BARRS et al.	1979	31	64	53	
Blockresektion					
BAKER et al.	1965	23	35		
BARRS et al.	1979	39	48	44	
CALAMEL et al.	1967		69	53	
GIVENS et al.	1981	17		88	
PEREZ et al.	1970	19	47	36	
SCANLON et al.	1967	9		56	
WHICKER et al.	1974	35		43	
Radiatio - lokal bzw interstitiell					
ALTH et al.	1976	34		19	
PEREZ et al.	1970	45	50	38	
Radiatio - Hochvolt- bzw Telecurie + lokal bzw interstitiell					
BEILER	1977	55	63	55	
CARDINALE et al.	1977	13	48+		
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie					
ALTH et al.	1976	46		15	
FLETCHER et al.	1966	66	50	45	
MANTRAVADI et al	1978	65		32+	
MILLION et al.	1975	32	69*		
MINET	1971	15	33		
PETROVICH et al.	1980	63		24	
SCANLON et al.	1967	54		52	
HNO-KLINIK					2/5<0,05
TüBINGEN	1984	43	33	27	2) 2/6<0,05
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie split-course-Technik					
MILLION et al.	1975	10	70*		
SCANLON et al.	1967	23		65	
Radiatio - Orthovolt					
HUET et al.	1957	104	18		
PETROVICH et al.	1980	142		13	
SCANLON et al.	1967	39		46	
SKOWRONSKA	1970	52		37	
TAPLEY et al.	1959	65		32	
		1057§		19	
WEY	1968	39		13	

- Fortsetzung der übersicht siehe nächste Seite -

Übersicht 72 - Fortsetzung -

Therapieart am Primärtumor/ Prognose Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent 3 Jahre	5 Jahre	Signifikanz-niveau p
präoperative Radiatio (Blockresektion)					
GIVENS et al.	1981	26		32	
PEREZ et al.	1970	45	42	29	
QUENELLE et al.	1979	58	59*		
SHUMRICK	1975	62		64	
SHUMRICK et al.	1979	58	59*		
WEICHERT et al.	1976	37	71*+		
postoperative Radiat. (Blockresektion)					
HNO-KLINIK					3/4>0,05
TÜBINGEN	1984	10	37	37	3)
					3+4/2>0,05
					3+4/5>0,05
postoperative Radiat. (laterale Pharyngot.)					
HNO-KLINIK					4/3>0,05
TÜBINGEN	1984	8	43	43	4)
					4+3/2>0,05
					4+3/5>0,05
postoperative Radiat. (transorale Resekt.)					
LINTNER et al.	1967	23		34	
SCANLON et al.	1967	49		47	
HNO-KLINIK					5/2<0,05
& TÜBINGEN	1984	32	83	66	5)
					5/3+4>0,05
präoperative Radiatio - geplant -					
ANDREWS et al.	1972	14	79		
BARRS et al.	1979	20	57	47	
CHEN et al.	1975	3	100		
FLEMING et al.	1976		72	72	
NEAL et al.	1973	30	50		
ROLANDER et al.	1971	32	53		
ROUSSEL et al.	1967	12	67		
SHUMRICK	1975	62		64	
SHUMRICK et al.	1979	58	59*		
WEICHERT et al.	1976	37	71*+		
präoperative Radiatio - ungeplant -					
CHEN et al.	1975	6	17		
DOYLE et al.	1978	20		40	
KAPLAN et al.	1977	58	52	40	
LACCOURREYE et al.	1981	101	41	17	
SIMON et al.	1978	95		20	
postoperative Radiat.					
PIQUET et al.	1977	27	48		
HNO-KLINIK					6/2<0,05
TÜBINGEN	1984	50	70	57	6)

+ = rezidivfreie Überlebensrate
§ = Literaturüberblick über 10 Autoren
* = 2-Jahres-überlebensrate
" = ausschließlich T1N0
& = Kein signifikanter Unterschied zwischen palliativer und vollständiger Tumor-TE (p>0,05)

schend gute Ergebnis nach Tumor-TE, welches rein optisch aufwendigeren Operationsverfahren in nichts nachsteht. Allerdings stellt sich hierbei das Resultat etwas verschoben dar, weil der begrenzte Eingriff der Tumor-TE relativ häufiger bei kleinem Primärtumor zum Zuge kommt.

Bei der Radiomonotherapie zeichnen sich fast konstant niedere Überlebensraten nach Orthovoltbestrahlung bzw. ausschließlich interstitieller Radiatio ab; jedenfalls werden die Werte der Supervolttheletherapie nicht ganz erreicht (auch FLETCHER bei MÜNDNICH 1960, FLETCHER et al.1966). Innerhalb der Supervolttheleradiatio ist das split-course-Verfahren in übersicht 72 schwach vertreten, was keinen Schluß zuläßt. Lt. DUTREIX et al.1973 und CHENG et al.1980 existiert allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen fraktionierter und split-course-Vorgehensweise. SCANLON et al.1967 macht zwar auf ein signifikant besseres Abschneiden letzterer aufmerksam, setzt aber bei ersterer übermäßig oft Orthovoltverfahren ein. Ein solcher Unterschied wird von CHENG et al.1980 auch abgelehnt zwischen ausschließlicher Megavolttherapie und zusätzlicher lokaler Dosisboosterung anhand interstitieller Implantate, obwohl übersicht 72 eine leichte Überlegenheit des letzteren Verfahrens andeutet. Bei kombiniertem Vorgehen machen sich in übersicht 72 keine konstanten Unterschiede zwischen verschiedenen Operationsformen bemerkbar. Auch LINTNER et al.1967 und ZANGE 1960 stufen die Tumor-TE im Rahmen eines kombinierten Vorgehens als durchaus positiv ein. MARTIN et al.1941 beobachtet, daß Patienten, die vor ihrer Aufnahme schon tonsillektomiert waren, prognostisch überdurchschnittlich gut abschneiden. Die eigene Studie deutet darauf hin, daß sich eine Prognoseverbesserung gegenüber Radiomonotherapie allein schon anhand einer unvollständigen Tumor-TE als Operationsmaßnahme erreichen läßt, worauf die Literatur nicht eingeht. Ebenfalls bietet die prä- gegenüber der postoperativen Bestrahlungssequenz keine prognostischen Vorteile, jedenfalls sofern bei der ersteren die Operation geplant wurde (auch JOHNSTON et al.1977, WEY 1968), denn im Rahmen der präoperativen Radiatio spricht übersicht 72 eine prognostische Überlegenheit geplanter gegenüber ungeplanter Operation an (auch ANDREWS et al.1972, FLEMING et al.1976,

PETROVICH et al.1980 und ROLANDER et al.1971).

Auffallend wirkt die Tatsache, daß Befürworter präoperativer Bestrahlungssequenz ausschließlich große Operationseingriffe durchführen. Der Grund hierfür könnte evtl. in schlechten Heilungsergebnissen liegen, wenn sämtliche Exzisionsränder im vorbestrahlten Gebiet liegen, bei der Tumor-TE nämlich recht tumorzentrumsnahe, wo die eigentliche Zieldosis wirksam wurde. Außerdem wirken weitgefaßte chirurgische Maßnahmen in vorbestrahltem und damit veränderten Gewebe (Schrumpfung, annäherndes Verschwinden einzelner Tumorzentrumsanteile) als sicherer. Insofern wäre die postoperative Bestrahlungssequenz günstiger, will man chirurgisch sparsam und damit weniger belastend eingreifen.

Für PIQUET et al.1977 scheint die primäre Operation logisch und präoperative Radiatio vorteilslos zu sein (auch BARRS et al.1979 und BILLER et al.1972). Einige Autoren können keinen signifikanten prognostischen Unterschied zwischen präoperativer Radiatio und Radiomonotherapie finden (CARDINALE et al.1977, PEREZ et al.1976 II). Nach BAKER et al.1965 hat präoperative Bestrahlung weder bessere Überlebensraten als Radiomonotherapie noch bessere als alleinige Operation.

Stadiumbezogene Betrachtung resultiert bei der Therapievielzahl vorwiegend in niedrigen Patientenzahlen (übersicht 73-76), was die Angabe verläßlicher Ergebnisse erschwert, da der variierende Lymphknotenstatus die Ergebnisse überlagern kann. Auch wird ein direkter Autorenvergleich anhand der Angaben von Überlebensraten insofern erschwert, als die einen die Sterbetafelmethode (net-survival rate), andere eher der Kaplan-Meier-Berechnung verwandte Verfahren (actuarial survival method) bevorzugen. Bei niedrigen Stadien (übersicht 73 und 74) zeichnen sich in der Literatur fast überall gute Prognosen ab, allerdings weniger nach Orthovolttherapie und nach ungeplanter Operation nach Radiatio. Konstant vorteilhaft stellen sich operative Monotherapie und geplantes kombiniertes Vorgehen dar (unabhängig vom operativen Vorgehen lt. eigener Resultate, worauf die Literatur nicht eingeht), bei der Radiomonotherapie die Boosterung von Supervoltbestrahlung mit interstitiellen Implantaten. Erneut fällt bei der eigenen Studie die Erzielung eines

Übersicht 73

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -stadiumbezogen- Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	Stadium I,II	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent UICC alt 3J	5J	UICC neu 3J	5J	AJC 3J	5J	Signifikanz p
Transorale Resektion										
BAKER et al.	1965	1	I					100		
Blockresektion										
BAKER et al.	1965	5	I					80		
		8	II					25		
CALAMEL et al.	1967	4	I					100	100	
		8	II					87	75	
GIVENS et al.	1981	8	I					100	100	
		4	II					75	75	
PEREZ et al.	1970	6	I					67	67	
		8	II						13	
Radiatio - lokal bzw interstitiell										
PEREZ et al.	1970	2	I						50	
		8	II						38	
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie + lokal bzw interstitiell										
BEILER et al.	1977	12	I+II					92*+		
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie										
GIVENS et al.	1981	7	I					86	80	
		9	II					44	44	
SÜßE et al. HNO-KLINIK	1980	21	II		62					
TÜBINGEN	1984	7	I+II			50	50			1)
Radiatio - Orthovolt										
TERZ et al.	1967		I						51	
			II						24	
WARD et al.	1968	2	I					100	100	
		11	II					34	9	
präoperative Radiat. (Blockresektion)										
BAKER et al.	1965	1	II					100		
GIVENS et al.	1981	3	I					100	100	
		1	II					100	100	
PEREZ et al.	1970	3	I					100	100	
			II						67	
WEICHERT et al.	1976	13	II						59	
präoperative Radiat. - geplant -										
BAKER et al.	1965	1	II					100		
GIVENS et al.	1981	3	I					100	100	
		1	II					100	100	
PEREZ et al.	1970	3	I					100	100	
			II						67	
WEICHERT et al.	1976	13	II						59	
postoperative Radiat.										
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	18	I+II			85	85			2) 1/2) 0,05

* = 2-Jahres-überlebensrate + = rezidivfreie überlebensrate

Übersicht 74

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -T-Status-bezogen- Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	T-Status T1, T2	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent UICC alt 3J	UICC alt 5J	UICC neu 3J	UICC neu 5J	AJC 3J	AJC 5J	Signifikanz p
transorale Resekt. SCANLON et al.	1967	9	T1N0						89	
Blockresektion CHEN et al.	1975	3	T1					67+		
		26	T2					58+		
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie + lokal bzw interstitiell BEILER et al.	1977	6	T1					83*+		
		8	T2					88*+		
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie SHREWSBURY et al.	1981	9	T1			78*				
		10	T2			50*				
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	27	T1+2			39	26			1) 1/4<0,05 1/2+3>0,05 1/5<0,05
präoperative Radiatio (Blockresektion) QUENELLE et al	1979	5	T1					100*		
		16	T2					43*		
SHREWSBURY et al.	1981	5	T1			100*				
		11	T2			82*				
postoperative Radiat. (Blockresektion) HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	8	T1+2			50	50			2) 2+3/1>0,05 2+3/4>0,05 2/3>0,05
postoperative Radiat. (laterale Pharyngot.) HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	8	T1+2			50	50			3) 3+2/1>0,05 3+2/4>0,05 3/2>0,05
postoperative Radiat. (transorale Resekt.) HNO-KLINIK & TÜBINGEN	1984	24	T1+2		&	86	79			4) 4/1<0,05 4/2+3>0,05
präoperative Radiatio - geplant - CHEN et al.	1975	3	T1					100+		
QUENELLE et al	1979	5	T1					100*		
		16	T2					43*		
SHREWSBURY et al.	1981	5	T1			100*				
		11	T2			82*				
SHUMRICK et al	1979	5	T1					100*		
		16	T2					43*		
präoperative Radiatio - ungeplant - CHEN et al.	1975	6	T1					17+		
LACCOURREYE et al.	1981	37	T1+2			57	33			
postoperative Radiat. HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	40	T1+2			77	72			5) 5/1<0,05

\+ = rezidivfreie Überlebensrate
* = 2-Jahres-Überlebensrate
& = kein signifikanter Unterschied zwischen palliativer und vollständiger Tu-TE (p>0,05)

übersicht 75

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -stadiumbezogen- Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	Stadium III, IV	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent UICC alt 3J	UICC alt 5J	UICC neu 3J	UICC neu 5J	AJC 3J	AJC 5J	Signifikanz p
Transorale Resektion										
BAKER et al.	1965	1	III					100		
Blockresektion										
BAKER et al.	1965	8	III					25		
		2	IV					0		
CALAMEL et al.	1967		III					67	60	
			IV					43	20	
GIVENS et al.	1981	1	III					100		
		4	IV					75	75	
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie + lokal bzw interstitiell										
BEILER et al.	1977	12	III+IV					58*+		
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie										
GIVENS et al.	1981	9	III					55	38	
		23	IV					8	4	
SÜßE et al.	1980	37	III		40					
		28	IV		3					
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	20	III			25	25			1) 1/4=0,05
		14	IV			-	-			1/2+3)0,05 1/5<0,05
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie split-course-Technik										
SCANLON et al.	1967	14	III+IV						57	
SCHREYER et al.	1969	9	III	22	11					
Radiatio - Orthovolt										
SKOWRONSKA	1970		III+IV		26§					
WARD et al.	1968	9	III					29	13	
		6	IV					14	2	
präoperative Radiat. (Blockresektion)										
BAKER et al.	1965	6	III					16		
GIVENS et al.	1981	6	III					50	0	
		16	IV					38	20	
PEREZ et al.	1970	17	III					24	11	
WEICHERT et al.	1976	8	III						75	
		14	IV						75	
postoperative Radiat. (Blockresektion)										
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	10	III+IV			37	37			2) 2+3/1)0,05 2/3)0,05
postoperative Radiat. (laterale Pharyngot.)										
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	6	III+IV			42	42			3) 3+2/4)0,05
postoperative Radiat. (transorale Resekt.)										
HNO-KLINIK & TÜBINGEN	1984	16	III+IV		&	73	37			4) 4/1=0,05 4/2+3)0,05

- Fortsetzung der übersicht siehe nächste Seite -

Übersicht 75 - Fortsetzung -

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -stadiumbezogen- Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	Stadium III, IV	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent UICC alt 3J	5J	UICC neu 3J	5J	AJC 3J	5J	Signifikanz p
präoperative Radiat.										
- geplant -										
BAKER et al.	1965	6	III					16		
GIVENS et al.	1981	6	III					50	0	
		16	IV					38	20	
PEREZ et al.	1970	17	III					24	11	
WEICHERT et al.	1976	8	III						75	
		14	IV						75	
postoperative Radiat.										
SCHREYER et al.	1969	7	III	57+	29+					
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	15	III			73	63			5)
		17	IV			51	20			5/1<0,05

* = 2-Jahres-überlebensrate
\+ = rezidivfreie überlebensrate
§ = unklare Stadieneinteilung
& = Kein signifikanter Unterschied zwischen palliativer und vollständiger Tu-TE (p>0,05)

prognostischen Vorteils im Rahmen von Kombinierter Therapie allein mit palliativer Tumor-TE auf; das Schrifttum geht darauf wiederum nicht ein. Die Sequenzwahl bei geplanter Kombinationstherapie erscheint prognostisch belanglos (übersicht 73 u.74).

In höheren Stadien zeigt sich der eine oder andere prognostische Einbruch nach Radiomonotherapie (übersicht 75 und 76); split-course-Technik bringt keine eindeutig konstanten Vorteile, evtl. könnte sich ein Vorteil der Implantatboosterung nach Supervolttherapie abzeichnen. Nahezu konstant bessere Ergebnisse hinterläßt die geplant Kombinierte Therapie unabhängig von der Sequenzwahl. Ähnliches gilt auch für die operative Monotherapie. Selbstverständlich sind aufwendigere Resektionsverfahren im Rahmen der chirurgischen Monotherapie nötig, wenn bei großem Primärtumor kurativ vorgegangen werden soll. Doch liegen für ausschließliche Operation meist ausgesprochen wenige und ausgesuchte Patienten vor. Wiederum deutet die vorliegende Studie an, daß selbst eine palliative Tumor-TE im Rahmen einer Kombinationstherapie genau so suffizient sein kann wie umfassendere Resektionen (übersicht 75). Auch BARRS et al.1979 findet unter den verschiedenen Operationstechniken Keinen signifikanten Unterschied (p>0,05).

übersicht 76

Therapieart am Primärtumor/ Prognose -T-Status-bezogen- Op-,Radiotherapieart	Pat.-zahl n	T-Status T3, T4	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent UICC alt 3J	UICC alt 5J	UICC neu 3J	UICC neu 5J	AJC 3J	AJC 5J	Signifikanz p
Blockresektion									
CHEN et al. 1975	3	T3					33+		
Radiatio - Hochvolt +lokal bzw interstitiell									
BEILER et al. 1977	10	T3					60*+		
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie									
SHREWSBURY	27	T3			15*				
et al. 1981	10	T4			0*				
präoperative Radiatio (Blockresektion)									
QUENELLE et al1979	37	T3					60*		
ROLANDER et al1971	15	T3	60"+						
SHREWSBURY	21	T3			76*				
et al. 1981	3	T4			33*				
präoperative Radiatio - geplant -									
PEREZ et al. (II) 1976	8	T4					0		
QUENELLE et al1979	37	T3					60*		
ROLANDER et al1971	15	T3	60"+						
SHREWSBURY	21	T3			76*				
et al. 1981	3	T4			33*				
SHUMRICK et al1979	37	T3					60*		
präoperative Radiatio - ungeplant -									
LACCOURREYE et al. 1981	64	T3+4			31	16			

\+ = rezidivfreie überlebensrate
" = unbestimmte überlebenszeit
* = 2-Jahres-überlebensrate

Therapeutische Richtlinien im Fazit

Ein geplant kombiniert chirurgisch-radiotherapeutisches Vorgehen scheint zumindest bei größeren Primärtumoren der Radiomonotherapie und der alleinigen Operation prognostisch überlegen zu sein. Zwischen geplanter prä- und postoperativer Radiatio sind bislang keine signifikanten Unterschiede feststellbar (auch GLANZMANN 1978), weshalb auf Grund seltenerer Komplikationen die postoperative Radiatio bevorzugt werden sollte. Ungeplante Kombinationstherapie empfiehlt sich nicht. Lediglich die Implantatboosterung nach Supervolttele therapie empfiehlt sich - prognostisch gesehen - ebenfalls. Demnach liegt ein ganz we-

sentlicher Aspekt in der Tumorzentrumsbehandlung, die aber auch anhand einer Tumor-TE Komplikationsärmer als mit Implantatboosterung erzielbar ist (BERVEN bei WEY 1968).

Die Teleradiatio kann im sauerstoffarmen Karzinomzentrum nicht voll kurativ wirksam werden, weshalb das Zentrum am besten operativ behandelt wird. Daß die Zentrumstherapie von so großer Bedeutung ist, darauf lassen die in vorliegender Studie nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Operationstechniken bei kombiniertem Vorgehen schließen und vor allem die Tatsache, daß palliative Tumor-TE schon voll zu Buche schlägt. Die Radiatio kann in der Tumorperipherie besser wirksam werden als die Operation.

Allerdings wäre in der eigenen Studie auch insofern ein systematischer Fehler denkbar, als aufwendigere Operationen in der HNO-Klinik Tübingen erst sehr viel später durchgeführt wurden als die Tumor-TE. Es wäre so denkbar, daß überlebende Patienten mit schon lange zurückliegender Therapie sich bei letzterer aufgrund der längeren Beobachtungszeit in der Prognoseberechnung gewichtiger auswirken. Auch bleibt in den Übersichten 73-76 der ebenfalls überaus wichtige N-Status unberücksichtigt. Jedoch sollten in kombinierter Therapie mit begrenzterem Operativeingriff wenigstens Ansatzpunkte darin gesehen werden, große Blockresektionen nicht kritiklos einzusetzen. Lt. KAPLAN et al.1977 ist eine aggressive Kombinationsbehandlung oft unrealistisch, was umso mehr für den Einsatz einer palliativen oder kurativen Tumor-TE spricht, auch wenn SCANLON et al.1967 es für offensichtlich unmöglich hält, den exakten therapeutischen Beitrag der chirurgischen Prozedur einer Tumor-TE vor postoperativer Bestrahlung zu bestimmen. Nach KUP et al.1972 und WEY 1968 hat die radikale Großchirurgie auch in der kombinierten Therapie keine überzeugenden Fortschritte gebracht. Auch lt. SIMON et al.1979 muß sich das Blockresektionsverfahren in seiner prognostischen Berechtigung erst noch beweisen.

Warum soll die Tumor-TE nicht - wenn sie schon als begrenzter Operationseingriff weniger Nebenwirkungen hat - als zur Radiatio adjuvanten Chirurgie eingesetzt werden ähnlich der adjuvanten Chemotherapie?

Auch lt. WEY 1968 sollte die Tumor-TE mit postoperativer Be-

strahlung als kleinster gemeinsamer Nenner einer Kombinationstherapie angestrebt werden. Bei MÜNDNICH 1960 wird es im Einzelfalle aber offen bleiben, ob der begrenzte Eingriff oder die Monoblockoperation angezeigt ist. Bedenklich allerdings muß stimmen, wenn ein so erfahrener Chirurg wie CONLEY bei MÜNDNICH 1960 erklärt, daß Blockresektionen nur bei Versagen der Bestrahlung eingesetzt werden soll. Eine postoperative Radiatio ist wegen möglicher rascher Dissemination in die Lymphknoten, was nie ausgeschlossen werden kann, immer anzustreben (auch LINTNER et al.1967).

Unabhängig von der Therapie scheinen lt. WEY 1968 über 70-Jährige und Frauen jeweils therapeutisch besser anzusprechen.

2.6.2 Therapie der Halslymphbahn von Tonsillenkarzinomen
2.6.2.1 Ergebnisse

Die Therapie der regionären Lymphabflußwege kennt 2 Verfahren: Die bei positivem Halsknotentastbefund zur Anwendung kommende sog. kurative Halslymphbahntherapie und die bei unauffälligem Palpationsbefund der regionären Lymphknoten durchgeführte elektive (prophylaktische) Therapie der Halslymphbahn. Die kurative Halslymphbahntherapie wurde bei 61, die elektive bei 35 der 107 Karzinome angewandt.

4 Patienten mit N_x-Status ($T_1N_xM_x$, $T_2N_xM_0$, $T_4N_xM_x$ und $T_xN_xM_x$) wurden im Halsbereich radiomonotherapiert; da es sich hierbei um den Teilstatus N_x handelte, konnten diese 4 radiotherapierten Patienten eindeutig weder der kurativen noch der elektiven Halslymphbahntherapie zugeordnet werden (2 davon starben nach 4 bzw. 9 Monaten tumorbedingt, 2 weitere galten nach 4 bzw. 23 Monaten als zensiert). Bei 7 Patienten wurde im Bereich der Halsgefäßscheide auf therapeutische Maßnahmen verzichtet: Während 2 Patienten aufgrund ihres finalen Allgemeinzustandes sowohl am Primärtumor als auch im Halsbereich keinerlei Therapie mehr erhielten (s. Tab.43), wurden 2 Patienten mit positivem Halsknotenbefund aus demselben Grund nur palliativ behandelt, indem ausschließlich der Primärtumor therapiert wurde, der Halsbereich dagegen therapeutisch unangetastet blieb; bei 3 weiteren Patienten mit N_0-Status (1x Stadium I, 2x Stadium II) wurde von einer elektiven Halslymphbahntherapie abgesehen.

Wie schon bei der Therapie des Primärtumors gesehen konkurrieren im wesentlichen die Radiatio als Monotherapie mit dem kombiniert chirurgisch-radiologischen Vorgehen. Je nach Größe, Lokalisation und Metastierungsgrad der Halslymphknoten, aber in noch weit höherem Maße abhängig von allgemeinen klinischen Überlegungen (Alter, Allgemeinzustand etc.) wurde die Form der Halslymphbahntherapie gewählt. Die Halslymphknoten von Patienten mit Teilstatus N_0 der T-Kategorien $T_{1,2+3}$ wurden im allgemeinen bilateral oder - wenn das Karzinom die Mittellinie noch nicht überschritten hatte -

nur homolateral bestrahlt; vereinzelt - vor allem bei jüngeren Patienten - wurde eine homolaterale (d.h. primärtumorseitige) radikale Neck-Dissection vorgeschaltet. Bei Teilstatus N_1 und N_3 der Kategorie $T_{1,2}$ wurde größtenteils eine radikale Neck-Dissection auf der Seite der Halslymphknotenmetastase vorgenommen, worauf eine Radiotherapie auf beiden Halsseiten folgte, seltener wurde hier letztere aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes bzw. eines hohen Alters lediglich als Monotherapie durchgeführt. $T_{2,3+4}N_2$-Karzinomträger wurden - wenn es der Allgemeinzustand zuließ - vor einer bilateralen Bestrahlung an der homolateralen Halsseite einer radikalen Neck-Dissection, auf der kontralateralen zu einem späteren Zeitpunkt einer funktionellen Ausräumung unterzogen, oder es wurde einzeitig auf beiden Seiten funktionell ausgeräumt; doch die weitaus meisten Patienten mit dem o.g. Teilstatus wurden wegen dieses doch relativ belastenden operativen Eingriffs bilateral radiomonotherapiert. $T_{3,4}N_{1,3}$-Karzinome wurden bei denjenigen Patienten am Hals bilateral radiomonotherapiert, die von der Klinik her für eine Operation ungeeignet erschienen, in den übrigen Fällen mit einer "composite-Resektion" (Monoblockresektion) zusammen mit dem Neck-Dissection-Präparat operativ entfernt. Nach abgeschlossener Wundheilung schloß sich wie bei den übrigen kombinierten Therapieformen der Halsgefäßscheide eine Stehfeldbestrahlung an mit ultraharten Röntgenstrahlen des Linearbeschleunigers oder Betatrons bzw. eine Telekobalt-Therapie bzw. eine Radiotherapie mit schnellen Elektronen des Betatrons bis zu einer Gesamtdosis von 50-60 Gy. Die jeweils verwendete Strahlenart richtete sich nach deren Eindringtiefe und der Lokalisation möglicher Halsmetastasen. Gleiches strahlentherapeutisches Vorgehen galt auch für die Radiomonotherapie. Bei fortgeschrittenem Lymphknotenstatus (N_3) wurde auch die Retroaurikulärregion, wenn diese mitbefallen war, mit schnellen Elektronen des Betatrons bis zu einer Dosis von 60 Gy aufgesättigt.

Da der Primärtumor bei 3 Patienten wegen fortgeschritteneren Ausmaßes (darunter 2 beidseitige Tonsillenkarzinome) für inoperabel gehalten wurde, erhielt hier der Primärtumor ledig-

lich eine Radiomonotherapie, im Halsbereich war aber ein- oder auch beidseitig eine radikale Neck-Dissektion mit anschließender Bestrahlung durchgeführt worden. Alle lymphoepithelialen Karzinome (Stadium III u. IV) erhielten eine Radiomonotherapie der Halslymphknoten.

Die radikale Neck-Dissection wurde insgesamt in 36 Fällen durchgeführt, davon 34 homolateral, d.h.primärtumorseitig und 2 beidseitig (beide mit Stadium IV). Die funktionelle Neck-Dissection fand bei 6 Patienten Anwendung; davon wurden 2 homolateral (beide Stadium III), 1 beidseitig (Stadium IV) und 3 kontralateral (alle Stadium III) durchgeführt, nachdem bei letzteren homolateral radikal ausgeräumt worden war. (Radikale und funktionelle Neck-Dissection wurden immer in Verbindung mit einer Entfernung der gl.submandibularis und des unteren Parotispoles vorgenommen). Auf beiden Halsseiten operativ vorgegangen wurde demnach bei 6 Patienten des Stadiums III bzw. IV. In einem Fall mit homolateralem Vorgehen konnte nicht mehr festgelegt werden, ob es sich um eine radikale oder funktionelle Neck-Dissection gehandelt hatte.
Laut den Tabellen 46a und 47a wurden elektive oder kurative Neck-Dissection in Kombination mit einer Radiotherapie bei 42 Patienten durchgeführt. Das kombiniert operativ-radiologische Vorgehen erreichte bei der kurativen Halslymphbahntherapie einen Anteil von 57%, bei der elektiven Therapie hingegen einen von nur 20%. Der Anteil von operativ-radiologischem Vorgehen an kurativer und elektiver Therapie zusammengenommen betrug 44%, derjenige von ausschließlich radiologischem Vorgehen 56%. 43% der Patienten mit kurativer Halslymphbahntherapie unterzogen sich einer ausschließlichen Radiotherapie, dieser Anteil belief sich hingegen bei elektiver Lymphbahntherapie auf 80%.

Während die Lokalrezidivquote bei kurativer und elektiver Therapie mit 31 bzw. 37% sich kaum voneinander unterschied, ließen sich bei elektiver Therapie mit 6 % deutlich weniger Halsknotenrezidive registrieren als bei kurativ Behandelten. Fernmetastasen verteilten sich mit 5% (kurativ) und

Kurative Halslymphbahn-Therapie	STADIUM						Lokal-rezidiv		Halslymph-knoten-rezidiv		Fernmetast-asen		Persi-stenz		Rezidiv-frei	
	I	II	III		IV											
Operation n= 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Radiotherapie n=26	-	-	9	35%	17	65%	10	38%	5	19%	3	12%	3	12%	8	31%
Operation + Radiotherapie n=35	-	-	19	54%	16	46%	9	26%	10	29%	-	-	1	3%	15	43%
Σ n=61	-	-	28	46%	33	54%	19	31%	15	25%	3	5%	4	7%	23	38%

Tab.46a : Absolute und relative Häufigkeiten einiger prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahlen kurativer Halslymphbahn-Therapieformen

Kurative Halsbahntherapie		
	3-Jahres-überleb.-r.	5-Jahres-überleb.-r.
Radiotherapie n=26	26%	0%
Operation+ Radioth. n=35	58%	43%

Tab.46b : Prognostische Resultate kurativer Halslymphbahn-Therapieformen

Elektive Halslymphbahn Therapie	STADIUM								Lokal-rezidiv		Halsknoten-rezidiv		Fern-metastasen		Persistenz		Rezidiv-frei	
	I		II		III		IV											
Operation n= 0	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Radiotherapie n=28	9	32%	10	36%	8	28%	1	4%	12	43%	2	7%	2	7%	-	-	14	50%
Operation+ Radiotherapie n= 7	1	14%	4	57%	2	29%	-	-	1	14%	-	-	-	-	-	-	5	71%
Σ n=35	10	28,5%	14	40%	10	28,5%	1	3%	13	37%	2	6%	2	6%	-	-	19	54%

Tab.47a : Absolute und relative Häufigkeiten einiger prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahlen elektiver Halslymphbahn-Therapieformen

Elektive Halsbahntherapie		
	3-Jahres-überl.-rate	5-Jahres-überl.-rate
Radiotherapie n=28	53%	53%
Op.+Radiotherapie n= 7	100%	-

Tab.47b : Prognostische Resultate elektiver Halslymphbahn-Therapieformen

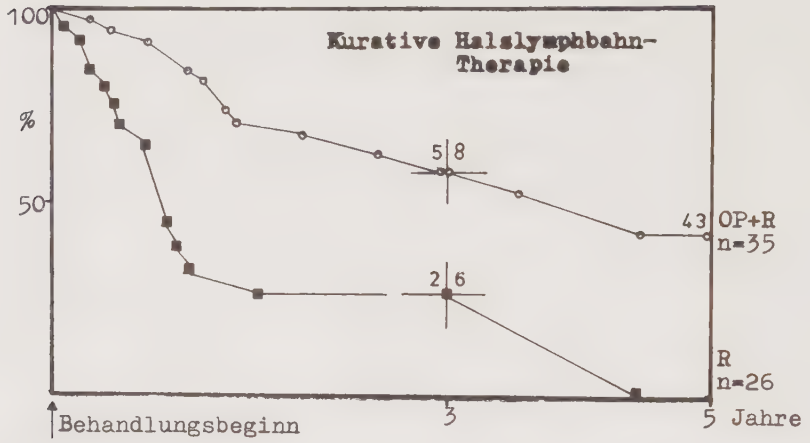


Abb.45a : Überlebenskurven für die kurative Halslymph-
bahn-Therapie abhängig vom angewandten
Therapieschema

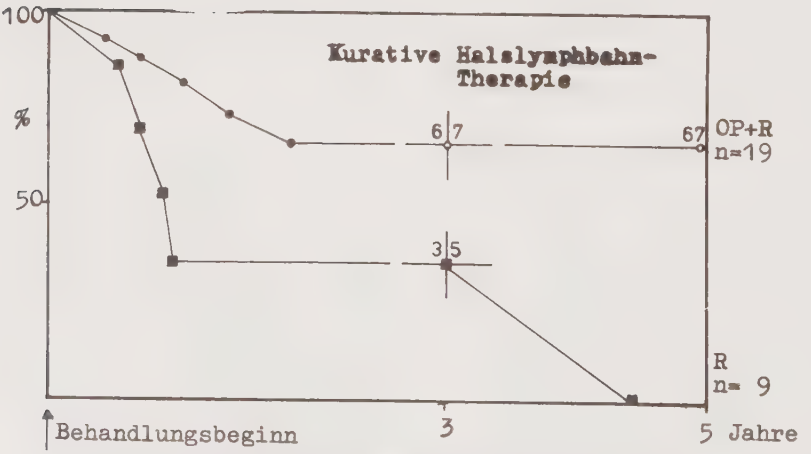


Abb.45b :Überlebenskurven für die kurative Halslymph-
bahn-Therapie abhängig vom angewandten
Therapieschema S t a d i u m III

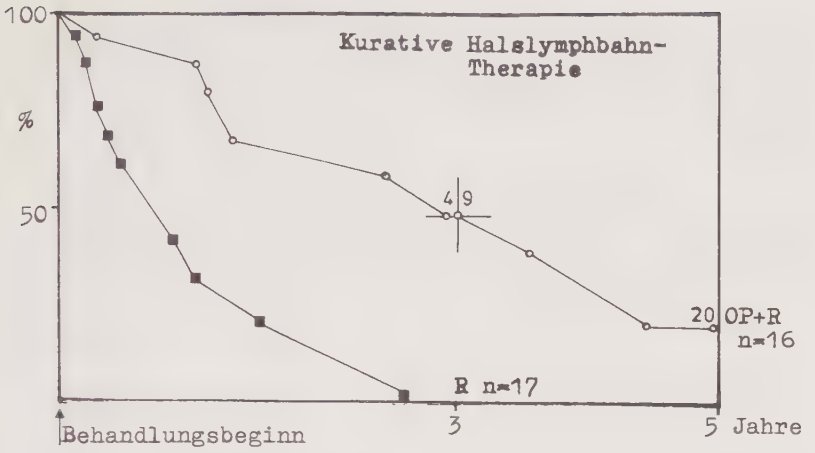


Abb.45c : Überlebenskurven für die kurative Halslymph-
bahn-Therapie abhängig vom angewandten
Therapieschema S t a d i u m IV

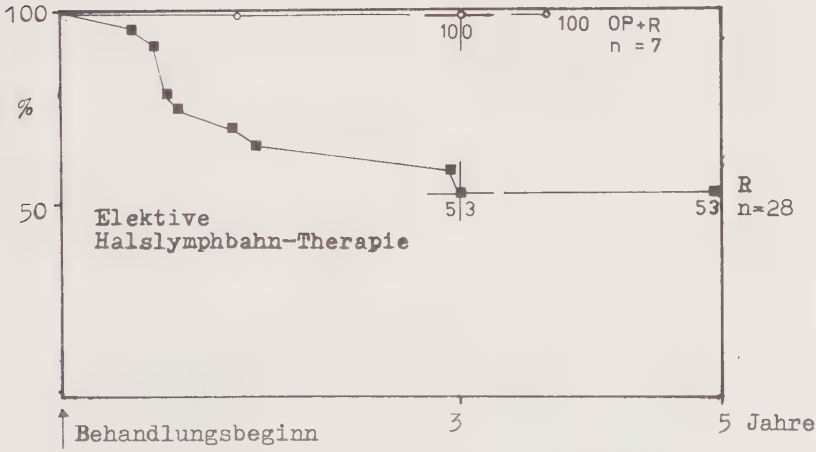


Abb.46 : Überlebenskurven für die elektive Halslymph-
bahn-Therapie abhängig vom angewandten
Therapieschema

6% (elektiv) nahezu identisch. Elektiv therapierte Patienten blieben mit 54% sichtlich häufiger rezidivfrei als kurativ behandelte mit 38%. Therapieresistente Karzinome fanden sich mit 7% ausschließlich in der kurativ behandelten Gruppe.

Hinsichtlich Rezidivhäufigkeit, Rezidivfreiheit und Therapieresistenz bei radiomonotherapierten gegenüber operativ-radiologisch behandelten Fällen ist sowohl bei kurativem als auch bei elektivem Vorgehen (Tab.46a und 47a) das nahezu ausnahmslos günstigere Abschneiden kombiniert behandelter Patienten erwähnenswert.

Die Überlebenskurven bei kurativer und elektiver Therapie sind in Abb. 45a-c bzw.46 dargestellt, die daraus gewonnenen Überlebensraten in Tab. 46b und 47b. Zum statistischen Vergleich der Überlebenszeiten wurden Logrank-Tests auf dem 5%-Nivau durchgeführt:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1}$=
kurat.R.	kurat.OP+R	11,27	
kurat.R. (Stadium III)	kurat.OP+R (Stadium III)	5,25	
kurat.R. (Stadium IV)	kurat.OP+R (Stadium IV)	6,oo	
		*	3.84
elekt.R.	elekt.OP+R	1,81	
		*	
elekt.R.	kurat.R	7,91	
elekt.OP+R	kurat.OP+R	3.35	

Somit ergab sich bei kurativem Vorgehen ein signifikant differenter Kurvenverlauf zwischen den angewandten Therapieformen: Das kombiniert chirurgisch-radiologische Vorgehen zeigte bessere Resultate als das rein strahlentherapeutische. Dagegen wiesen bei elektivem Therapieverfahren diese beiden Behandlungsformen keine voneinander signifikant unterschiedliche Prognose vor. Evtl. lag in der geringen Patientenzahl der elektiv operativ-radiotherapeutisch Behandelten die Ursache dafür. Beim Vergleich von elektiver mit kurativer Radiatio lag die elektive signifi-

kant besser. Elektive und kurative Kombinationstherapie unterschieden sich - wohl aufgrund der wiederum schwach vertretenen Elektivgruppe - prognostisch nicht signifikant voneinander, doch die Prüfgröße kam immerhin in die Nähe des geforderten Quantils.

2.6.2.2 Diskussion

Grundsatzbemerkungen

Es gelten die gleichen Grundsatzbemerkungen wie in Kap.2.6.1.2. Die Tatsache, daß sich lt. SCHREYER et al.1969 ca 1/3 aller Lymphknoten des Körpers im Hals- und supraklavikulären Bereich befinden, unterstreicht die Bedeutung therapeutischer Prinzipien in diesem Raum. Eine Regionärtherapie ohne klinisch palpable Resistenzen ist im Schrifttum als "prophylaktisch" etikettiert, dagegen eine solche mit positivem Tastbefund als "kurativ". Der etwas unglücklich geratene Ausdruck "prophylaktisch" wird in der Literatur allmählich durch "elektiv" ersetzt.

Die elektive Therapie resultiert aus der Erkenntnis heraus, daß ein großer Prozentsatz der Primärtumoren schon in die Halslymphknoten gestreut hat, bevor überhaupt erst ein positiver Tastbefund erhoben werden kann (FLETCHER 1972). NEAL et al.1973 weist dementsprechend darauf hin, daß der klinische Befund des Halslymphknotenstatus mitunter nicht mit dem pathological staging übereinstimmt, worauf schon in Kap.2.3.2 verwiesen wird. Nach WEY et al.1978 wird letztere Feststellung mehrheitlich unterschätzt, da sich die frühzeitige regionäre Metastasierung auf subdigastrische oder schädelbasisnahe und damit kaum tastbare Lymphknoten erstrecken kann. Ein N0-Befund ist daher immer fraglich und man tut gut daran, eine bereits vorhandene Streuung ins Regionärgebiet anzunehmen (WEY et al.1978). Das bestärkt die Notwendigkeit für ein elektives Vorgehen am Hals (CHEN et al.1975).

Chemotherapie - Indikation

Im Prinzip gelten die schon in Kap.2.6.1.2 gemachten Ausführungen. Auch bei der Halslymphbahntherapie spielt die Chemotherapie vorwiegend eine adjuvante Rolle (TERZ et al.1967). Sie arbeitet lt. WEY 1968 weiterhin auf dem Feld der Hypothese; nach ihm entbehren die Mitteilungen des Schrifttums über sporadische Remissionen von ungewisser Dauer jeglicher Vergleichsgrundlage mit anderen Behandlungsformen. Doch sollten zur Sanierung bzw. Prophylaxe von Mikro- und Fernmetastasen die Möglichkeiten dieser Therapie weiter erforscht werden (DOYLE et al.1978).

Radiomonotherapie - Indikation (Erg.vgl.S.309-311)

Radiomonotherapie stellt unbestritten eine wertvolle Hilfe auch bei der AdenopathieKontrolle dar (BARRS et al.1979, CONCANNON et al.1971, EDSTRÖM et al.1978, FLEMING et al.1976, FLETCHER et al.1967, GLANZMANN et al 1975, KNOWLTON et al.1975, MANTRAVADI et al.1978, PEREZ et al.1970, WEY 1968). Wegen der für eine radiative Perkutantherapie guten Zugänglichkeit von Halslymphknoten - verglichen mit derjenigen des Primärtumors - scheint das Regionärgebiet für den perkutanen Strahlentherapieeinsatz prädestiniert zu sein (ALTH et al.1976). Außerdem befällt das Tonsillenkarzinom häufig den angrenzenden weichen Gaumen, und dieses Areal drainiert zu den retropharyngealen Lymphknoten hin, welche nach FLEMING et al.1976 nur schwer operativ angegangen werden können.

Nach der Meinung von TAPLEY et al.1959 und WIZENBERG et al. 1972 verhalten sich regionäre Metastasen in ihrer Radiosensibilität mehrheitlich gleichartig wie der Primärtumor, bei dessen Behandlung die Wirksamkeit der Bestrahlung als Mono- oder Kombinationstherapieform anerkannt ist (s.Kap.2.6.1.2). Für ENNUYER bei WEY 1968 scheinen Tonsillenkarzinommetastasen sogar strahlensensibler zu sein als diejenigen anderer Primärtumoren. Hingegen erklärt ANDREWS et al.1972 LK-Metastasen für relativ strahlenresistent. Wie in 2.6.1.2 ausgeführt, gibt es keine Gesetze, die auf ein Abhängigkeitsverhältnis Histologie - Strahwirksamkeit weisen könnten. Nach MüNDNICH 1960 ist auch separat in den Halsmetastasen eine weitere Aus- und Entdifferenzierung möglich.

In Anlehnung zur operativen Halstherapie spricht auch die angelsächsische Literatur von elektiver und kurativer Radiotherapie (FLETCHER 1972, WEY et al.1978).

Zunächst ist die Frage überlegenswert: Ist elektive Bestrahlung überhaupt sinnvoll? Denn GOFFINET et al.1975 lehnt sie mangels Effektivität ab; danach kann bei negativen HLK mindestens zu 90% eine Rezidivfreiheit erwartet werden, wenn der Primärtumor radikal angegangen wird. Lt. FLETCHER et al.1967 breiten sich subklinische Metastasen selten in neue Lymphknoten aus, sofern elektiv bestrahlt wird. Weitere Faktoren, welche die Notwendigkeit einer Elektivradiatio bestätigen, sind Beob-

achtungen, daß ein nicht vernachlässigbarer Anteil der am Hals nicht therapierten N0-Patienten HLK-Metastasen entwickelt (DUFFY 1938 (12%), GIVENS et al.1981, GLANZMANN et al.1975 (insbesondere ab T2 aufwärts)). Auch MÜNDNICH 1960 und WEY 1968 plädieren für die Elektivbestrahlung.

Die Indikation der elektiven Radiotherapie anstelle einer Halsausräumung wird vielerorts gestellt (z.B. GLANZMANN et al. 1975, MÜNDNICH 1960, FLETCHER et al.1972). Erfolgsberichte finden sich lt. BOHNDORF 1972 vor allem im romanischen und angelsächsischen Schrifttum: z.B. GOFFINET et al.1975, PETROVICH et al.1980, MILLION et al.1963. DOYLE et al.1978 und EDSTRÖM et al.1978 sehen das radiomonotherapeutische Elektivvorgehen alternativ zu anderen Therapiemethoden. Andere Autoren weiten die Bestrahlungsindikation aus auf den Kurativbereich, solange klinisch palpable Halslymphknoten nicht fixiert (CARDINALE et al.1977, CONCANNON et al.1971, JOHNSTON et al.1977, PEREZ et al.1970, SCHULZ 1965) bzw. unter 3-4 cm im Durchmesser groß sind (GLANZMANN et al.1975). Von FLEMING et al.1976 wird diese radiotherapeutische Konservativhaltung unterstützt, da in dieser Studie zum einen N0-Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit N0-Befunde bleiben und N1-Befunde zu 1/3 reelle N0-Befunde darstellen.

Die Ergebnisse der Strahlentherapie fortgeschrittener Regionärmetastasen scheinen dagegen in mancher Veröffentlichung weniger befriedigend und rechtfertigen zusätzlich experimentalempirische Therapieformen (CARDINALE et al.1977, FLETCHER et al. 1966, JOHNSTON et al. 1977, KAPLAN et al.1977, SCHULZ 1965). Von LACCOURREYE et al. 1977 und TERZ et.al.1967 wird strahlenmonotherapeutisches Vorgehen an vorhandenen Halsknoten generell als insuffizient beurteilt. Lt. Schrifttum können dennoch mitunter auch fortgeschrittene Lymphknotenerkrankungen mit Radiomonotherapie geheilt werden (CONCANNON 1971, FLETCHER et al. 1967, GLANZMANN et al.1975, PEREZ et al.1970), GLANZMANN 1978 sieht auch in höheren N-Stadien die alleinige Bestrahlung alternativ zur Kombination mit Neck Dissection. Sofern wegen Metastasenausdehnung oder schlechtem Allgemeinzustand Inoperabilität vorliegt, werden Spätfälle der Radiatio zugewiesen, deren Vergleichsposition sich damit wie bei der Primärtumortherapie verschlechtert.

übersicht 77

Dosis am Regionärgebiet / N-Status -Radiomonotherapie-		N-Status	Dosis Angaben in Gy entspr. UICC alt	entspr. UICC neu	entspr. AJC	Kontrollrate
BOHNDORF	1972	N0	50			
FLEMING et al.	1976	N+		50-70		
FLETCHER et al.	1966	N0			50-60	
		N+			50-60	
FLETCHER et al.	1972	N0			50	
		N+			50-60	
GOFFINET et al.	1975	N0	50			
KAPLAN et al.	1977	N0			50	
		N1			65-70	
		N2-3			>=70	
MANTRAVADI et al.	1978	N0		50-60		
		N+		64-70		
MINET	1971	N0	45			
		N+	60			
PEREZ et al.	1970	N+			60	
PEREZ et al.	1976 I	N0			50	
		N1			60	
		N2			60-65	
		N3			65-75	
PEREZ et al.	1976 II	N0			50-60	
		N+			70	
SCHULZ	1965	N+			<50	20%
		N+			>50	52%
SÜßE et al.	1980	N+		50-60		
WANG	1972	N+		60-65		

Über Dosisrichtlinien in verschiedenen N-Stadien gibt übersicht 77 Aufschluß. Danach gilt eine Dosis in der Größenordnung von 50 Gy bei der Halsradiatio unabhängig vom N-Status als untere Grenze. Teils werden mit wachsendem N-Status steigende Dosen appliziert, teils bleiben sie davon unbeeinflußt. MINET 1971 hält Elektivdosen von 45 Gy noch für ausreichend, weist aber auf die Gefahr der kurativen Unterdosierung mit 45 Gy hin. Eine Dosis von 40-50 Gy hält SCHREYER et al.1969 nur bei Metastasen von radiosensibleren Tumoren - wie dem lymphoepithelialen Karzinom - für ausreichend. Mitunter erfährt der obere und damit primärtumornahe Halsbereich höhere Dosen als der untere (FLETCHER et al.1972 und JOHNSTON et al.1977 (60 gegenüber 50 Gy), MINET 1971 (60 gegenüber 40 Gy).

Lt. BOHNDORF 1972 sind bei der elektiven Radiatio 50 Gy (5/40=13% Rezidive) therapeutisch genau so effektvoll wie 60 Gy (10/71=14% Rezidive) und es lassen sich mit der niedrigeren Do-

sis vor allem die für den Kranken unangenehmen und eine Rezidiverkennung ganz wesentlich erschwerenden Unterhautinduration weitgehend vermeiden. Lt. FLETCHER et al.1972 reichen 45-50 Gy aus, um mehr als 90% aller subklinischen Krebszellen auszurotten, 30-40 Gy reichen dagegen nur für 60-70%. Demnach deutet sich auch hier eine Dosiswirkungsbeziehung an.

Jedoch aufgrund diverser Bestrahlungstechniken und variierender Erholungspausen sind - wie schon bei der Primärtumortherapie angedeutet - nur schwer Aussagen über die Gesamt-Effektiv-Dosis zu treffen (SHUKOVSKY et al.1973). Unbedachtes Streben nach möglichst hohen Dosen stößt auch im Regionärbereich an die beim Primärtumor (Kap.2.6.1.2) aufgezeigten Grenzen.

Im großen und ganzen entsprechen die im Schrifttum üblichen Dosen den eigenen. Bei manchen Studien (z.B.FLETCHER et al.1975) gewinnt man aus den Daten den Eindruck, daß niedrigere Dosen als diejenige für Primärtumoren zur Kontrolle subklinischer und kleiner Halslymphknotenmetastasen befähigt sind; lt. GOFFINET et al.1975 haben diese Lymphknotenareale wahrscheinlich mehr gut oxygenierte Tumorzellen aufzuweisen als der Primärtumor, zudem eine Freiheit von Nekrosen und infiziertem Gewebe.

Teletherapiemethoden werden auch im Zervikalgebiet bevorzugt (CARDINALE et al.1977).

Als Strahlenquellen dienen Kobalt 60, ultraharte Röntgenstrahlen (4-22 MeV) von Betatron bzw. Linac oder schnelle Elektronen (5-25 MeV) derselben Herkunft; lediglich MINET 1971 setzt bei der Therapie im unteren Halsbereich Cäsium 137 ein. Eine jede dieser Strahlenqualitäten unterschiedlicher Energie wird entweder ausschließlich appliziert oder in Kombination mit anderen; so greifen einige Autoren zur Bestrahlung des kranialen und kaudalen Halsabschnitts auf verschiedene Strahlenquellen zurück.

Die Orthovolttherapie mit konventioneller Röntgenstrahlung ist von heutigen Therapiekonzepten vollständig verlassen. MÜNDNICH 1960 und SCHREYER et al.1969 machen in diesem Zusammenhang auf die Vorzüge ultraharter Strahlung aufmerksam, Gesichtspunkte, die schon bei der Primärtumortherapie angesprochen werden (gleichmäßige Jonisation in unterschiedlich dichtem Gewebe, Entlastung der Hautoberfläche durch den Aufbaueffekt u.a.). Im

Halsbereich finden schnelle Elektronen u.a. deshalb vermehrt therapeutische Berücksichtigung, weil vor den Halslymphbahnen als Zielort kein Knochengewebe mehr lokalisiert ist und der Zielort relativ nahe der Hautoberfläche liegt.

Selten werden strahlenresistente Halsknoten zusätzlich interstitiell geboostert (KAPLAN et al.1977 (Radiumnadeln), KNOWLTON et al.1975 (Iridium), MILLION et al.1963, MANTRAVADI et al.1978, WIZENBERG et al.1972).

Sicherlich hängt auch hier der Einsatz der zur Verfügung stehenden Bestrahlungsquellen ab von lokalen Gegebenheiten, Eindringvermögen und Isodosenverteilung der Strahlung.

Die gebräuchlichsten Einzeldosen allgemein üblicher klassischer Fraktionierung liegen analog zur Primärtumortherapie bei (1,5-) 2 Gy - pro Woche in 5 Sitzungen nicht über 10 Gy. Selten wird nur jeden 2. Tag eine Einzeldosis von 3-3,5 Gy verabreicht.

Da es u.a. unklar ist, ob bei der HLK-Involvierung Sprünge vorkommen, oder ob die Adenopathie stufenweise von kranial nach kaudal zu den inferioren Halslymphknoten voranschreitet (GOFFINET et al.1975), und da diverse Ansichten über elektive Therapieausdehnungen existieren, gibt es eine Vielzahl von Bestrahlungsmodi bzw. -ausdehnungsempfehlungen.

So besteht mitunter die Absicht, generell alle regionären Halslymphkotenareale, in die sich das Karzinom potentiell ausbreiten kann, routinemäßig in das Bestrahlungsvolumen mit aufzunehmen (PEREZ et al.1970), also regionäre Lymphknoten lückenlos zu erfassen (SCHREYER et al.1969). Deshalb bestrahlen manche Autoren - unabhängig von Elektiv- bzw. Kurativabsichten beide Halsseiten in ihrer Gesamtheit bis hinunter zur Clavikula (FLEMING et al.1976, FLETCHER et al.1972, GIVENS et al.1981, PEREZ et al.1976 I, SHUMRICK et al.1979), was dem eigenen Vorgehen entspricht. Dem steht das Konzept entgegen, das bestrahlte Volumen am Hals auf ein Minimum zu beschränken und keine routinemäßige Radiatio des gesamten Halsbereichs außer bei extensiver Adenopathie zuzulassen (FAYOS et al.1972). Laut LINDBERG 1972 erlaubt die Kenntnis über bevorzugte Ausbreitungsareale und über solche, die fast niemals beteiligt sind, das Erstellen adäquater individueller Behandlungspläne.

Manche Studien schließen im Gegensatz zu den oberen Hals-

lymphknoten den inferioren Halsbereich nur ipsilateral in die Radiatio ein (MINET 1972), andere bestrahlen den Hals üblicherweise nur homolateral (EDSTRÖM et al.1978, WEY et al. 1978). Teilweise wird die Regionärtherapie außer vom N-Status von der Primärtumorlokalisation abhängig gemacht: bilaterales Vorgehen bei Karzinomen, deren Primärtumor die Mittellinie eindeutig überschritten hat (BOHNDORF 1972, GLANZMANN et al.1975, MILLION et al.1963, MÜNDNICH 1960 (Zungeninfiltration)). Die bilaterale Bestrahlung bei Zungengrundbefall erklärt sich daraus, daß bei diesen Tumoren zu 50% früher oder später mit einem bilateralen LK-Befall zu rechnen ist (MÜNDNICH 1960).

Diese Abhängigkeit von der Primärtumorgröße gilt auch für die vorliegende Studie, aber nur auf dem Elektivsektor, wo die Halsregion bei begrenztem Primärtumor mitunter nur tumorseitig bestrahlt wird; für alle übrigen strahlentherapeutischen Elektiv- und Kurativmaßnahmen gilt in dieser Studie eine routinemäßige Mitbestrahlung aller Lymphknoten auf beiden Halsseiten.

Etliche Studien differenzieren darüberhinaus streng zwischen Bestrahlungsausdehnung bei elektivem und kurativem Vorgehen.

Die Wahl der Ausdehnung elektiver Bestrahlung basiert oft auf der bevorzugten Heimsuchung bestimmter Lymphknotenareale (FLETCHER et al.1972). Deshalb verzichtet die elektive Radiatio bisweilen total auf die Mitbehandlung des inferioren Halsbereichs bilateral (FAYOS et al.1972, WANG 1972, WEICHERT et al.1976) außer bei großem Primärtumor, unsicherem N0-Status oder beim Lymphoepitheliom (MILLION ett al.1963). Teilweise bleibt auch nur der kontralaterale inferiore Bereich von der Radiatio unberührt (GOFFINET et al.1975, KAPLAN et al.1977, WIZENBERG et al.1972). Mehr übereinstimmung herrscht bei der Behandlung des apikalen Halsbereichs: hier sollte zumindest ipsilateral bestrahlt werden (FLETCHER et al.1966, GLANZMANN et al.1975, GOFFINET et al.1975, KAPLAN et al.1977, MANTRAVADI et al.1978, WANG 1972, WEICHERT et al. 1976). Nach FAYOS et al.1972 ist es praktisch immer nötig, ipsilaterale Halslymphknoten der oberen und mittleren Etage mitzubestrahlen, da diese sich in derselben topographischen Ebene befinden wie die Tonsillenstrukturen.

BOHNDORF 1972 befürwortet mindestens eine einseitige, wenn nicht sogar beidseitige Elektivbestrahlung (auch WEY 1968), da

nach seiner Schätzung eine bi- bzw. kontralaterale Halsmetastasierung beim Tonsillenkarzinom mit 29% der Fälle anzusetzen ist, und somit der Tumor die Indikationsschwelle für bilaterales elektives Vorgehen so eben erreicht, sofern eine Häufigkeit von 33% für bi- bzw. kontralaterale Metastasenbildung als Indikationskriterium Gültigkeit erlangt. Von MURTHY et al.1980 wird dagegen die Entwicklung bi- bzw. kontralateraler Halsknoten nur zwischen 3 und 11% eingestuft; danach sollten aufgrund der Xerostomiegefahr nur höhergradige T-Läsionen kontralateral elektiv bestrahlt werden infolge der geringen Rezidivwahrscheinlichkeit auf der kontralateralen Halsseite, wenn sowohl Primärtumor als auch ipsilaterale Halsseite unter Kontrolle stehen.

Kurative Radiotherapieabsichten beschränken sich im Gegensatz zu elektiven häufiger nicht auf superiore, sondern umfassen auch inferiore Halsbereiche, selbst wenn letztere von der Krankheit bisher verschont geblieben sind (EDSTRÖM et al.1978, GOFFINET et al.1975, JOHNSTON et al.1977, MANTRAVADI et al. 1978, WIZENBERG et al.1972).

Doch es gibt auch Studien, die eine Radiatio des unteren Zervikalbereiches nur dann vertreten, wenn hier Metastasen vorliegen (FAYOS et al.1972, WANG 1972, WEICHERT et al.1976) oder der T- bzw. N-Status ausgeprägt ist (MILLION et al.1963). Meist wird bilaterales Vorgehen propagiert (z.B. MANTRAVADI et al.1978, MILLION et al.1963). Bei vorangeschrittenem N-Status hält auch MURTHY et al.1980 u.U. eine bilaterale Therapie für angebracht infolge eines höheren Risikos kontralateraler Erkrankung und natürlich immer bei zweiseitiger Metastasierung.

Manche Autoren kristallisieren bei der Tonsillenkarzinombehandlung 4 Basisradiotherapiearten heraus, was zervikale Lymphabflußregionen, Bestrahlungs-Seitenverteilung und Dosisgewichtung betrifft:

1.+ 2. Bei kleinen und mittleren Primärtumoren, welche die Mittellinie noch nicht überschritten haben, eine Radiatio superiorer HLK oder der gesamten homolateralen Seite;

3. bei fortgeschritteneren Karzinomen bilaterale Feldtechniken mit bisweiliger Dosisgewichtung von 2:1 zu Lasten der erkrankten Seite;

4. infiltriert das Primärkarzinom über die Mittellinie hinaus bzw. involviert es den Zungengrund, liegen

schwerwiegendere doppelseitige Lymphknotenbefunde vor oder sind doppelseitige Tonsillenkarzinome vorhanden, erfahren bilaterale Feldtechniken eine Dosisgleichgewichtung (FLETCHER et al.1967, GLANZMANN et al.1975, MILLION et al.1963).

Typischerweise läuft die Bestrahlung in 2 Phasen ab: anfangs bis zur Dosis von 30-50 Gy unter Einschluß sowohl des Primärtumors als auch der Lymphknoten in - gemäß den oben gemachten Ausführungen - variablen Großfeldern, die von da ab bis zur vollen Herddosis verkleinert werden (CARDINALE et al.1977, PEREZ et al.1970), um das Rückenmark zu schonen (KNOWLTON et al.1975, WEY et al.1978). Im unteren Halsbereich bzw. jenseits der ersten Lymphknotenstationen werden dann separate Radiatiofelder eingesetzt, teilweise aber nur bei kurativem Vorgehen (GLANZMANN et al.1975, PEREZ et al.1970, WIZENBERG et al.1972). In der Regel werden die ersten Lymphknotenstationen (oberhalb des Schilddrüsenisthmus) bis zum Bestrahlungsende in denselben (opponierenden) Lateralfeldern therapiert wie der Primärtumor (KAPLAN et al.1977, KUP et al.1972, FLETCHER et al.1972), hierbei vor allem der am häufigsten betroffene subdigastrische Lymphknoten (s.2.2).

Alternativ zur Lateralfeldradiatio (PEREZ et al.1976 I) der kaudalen Zervikalhälfte werden supraklavikuläre Ventralfelder (anterioposteriore Tangentialfelder) eingesetzt (DIETZ et al.1979, FAYOS et al.1972, FLETCHER et al.1972, GOFFINET et al.1975, PEREZ et al.1970, SCHREYER et al.1969, WIZENBERG et al.1972). Bei ausgedehnter Adenopathie vor allem im posterioren Halsbereich werden bisweilen laterale mit posterioren Feldpaaren und hintere Keilfelder miteinander kombiniert (GLANZMANN et al.1975, MURTHY et al.1980), ähnlich der zusätzlichen Retroaurikulärbestrahlung in vorliegender Studie.

Die einzelnen Feldgrößen und Quellen-Haut-Abstände sind recht unterschiedlich und haben sich auch nach den lokalen Gegebenheiten zu richten. Eine der Hauptschwierigkeiten ist es, Primärtumorgegend und abführendes Lymphgefäßsystem möglichst homogen zu durchstrahlen (WEY 1968). Dosisspitzen im Zervikalbereich - dort, wo einzelne Felder aneinandergrenzen - müssen vermieden werden, besonders dann, wenn sich doch noch eine Neck-Dissection anschließen sollte (MILLION et al.1963), aber auch, um keine bestrahlungsbedingte Querschnittslähmung oder

eine Myelopathie im zervikalen Spinalkanal zu riskieren (FAYOS et al.1972), da die Toleranzdosis des Rückenmarks bei ca 50 Gy liegt (MILLION et al.1963). Zumindest bei ventraler Zervikalbestrahlung sollte nach FLETCHER et al.1967 - von vorne gesehen - die Mitte ausgespart bleiben zur Schonung von Larynx und Trachea (FLETCHER et al.1967, FLETCHER et al.1972, MILLION et al.1963, WIZENBERG et al.1972); dabei können aber die thyroidalen Seitenlappen nicht mitabgedeckt werden, ohne daß mittjuguläre Lymphknoten ebenfalls ausgespart sind; deshalb ist die Schilddrüsenfunktion post therapiam sorgfältig zu überwachen (FLETCHER et al.1967).

Die Uneinigkeit zwischen den Autoren in Bestrahlungsfeldausdehnungs-Ansichten kommen wohl auch deswegen zustande, weil zwar ipsilaterale inferiore und kontralaterale Halslymphknoten deutlich seltender betroffen sind als ipsilaterale superiore (subdigastrischer LK) - s.2.2 -, doch aufgrund differenter Ergebnisse die Bestrahlungsindikation bestimmter Areale bei manchen Studien nicht mehr gegeben zu sein scheint.

Auch im zervikalen Lymphabflußgebiet werden bisweilen anstelle landläufiger klassischer Fraktionierung split-course-Techniken herangezogen, wobei Einzeldosen zwar auch fraktioniert appliziert werden, jedoch in 2 Serien mit bestrahlungsfreiem Intervall, ca 2/3 der Herddosis vor der Behandlungspause (DOYLE et al.1978, SCHREYER et al.1969).

Die Radiomonotherapie hat gegenüber kombiniertem Vorgehen den Vorzug niedrigerer Komplikationsraten (FLEMING et al.1976: 17% gegenüber 59%). Die Komplikationen beinhalten u.a. Wundeinbruch, Fistelbildung, Carotisblutungen, Strahlenneuropathie oder -myelitis, Larynx-Perichondritis und Stimmbandparalyse (FLEMING et al.1976).

Operation - Indikation (Erg.vgl.S.309-311)

Wie bei der Primärtumorbehandlung verlegen sich beim Regionärgebiet nur einzelne Studien auf die operative Monotherapie.

Eine Neck-Dissection (ND) - elektiv wie kurativ - wird entweder isoliert durchgeführt, zusammen mit dem Primärtumor in getrennten Resektaten oder gleich "in continuity" zum Primärtumor im Rahmen einer Monoblockresektion. Dabei heben sich funktionelle (konservative) von radikalen Therapieformen ab. Während sich erstere bemühen, auf der in Angriff genommenen Seite

erkranktes und teilweise auch nicht erkranktes Lymphgewebe unter Schonung übriger Strukturen zu entfernen, umfassen letztere außer dem gesamten einseitigen Lymphsystem auch den m. sternocleidomastoideus und die v. jugularis interna; wird hingegen nur die innere Jugularvene unter Belassung des Kopfnickermuskels mitgeopfert, so ist das Vorgehen ein semikonservatives (SIMON et al.1979, WEY 1968). Lt. WEY 1968 wurde früher bei radikaler ND der n. accessorius zu erhalten versucht; dagegen räumen amerikanishe Autoren heutzutage der spinalen akzessorischen Lymphkette sehr große Bedeutung bei der Metastasierung von Mund-Rachen-Karzinomen ein; deshalb wird in ihrem Schrifttum immer häufiger die konsequente Resektion des n. accessorius gefordert, womit eine erhebliche Schulterinvalidität in Kauf genommen wird. ZANGE 1960 läßt durchblicken, daß die Ganzausweidung des Halses - wie sie heute in Amerika als "Neck-Dissection" propagiert wird - in Wirklichkeit von dem Billroth-Schüler HACKER zuerst erdacht worden ist.

Wie in der vorliegenden Studie wird auch teilweise in der Literatur verfahren, indem bei elektiver wie kurativer ND eine submandibuläre Drüsenausräumung stattfindet (KRANZL et al.1976).

Ausdifferenzierte Primärtumorhistologien als Indikationskriterium zur ND zu erklären (FLETCHER bei MÜNDNICH 1960), ist wegen bereits beschriebener Umdifferenzierungsvorgänge im Regionärbereich problematisch (MÜNDNICH 1960).

Nach BOHNDORF 1972 bietet sich die chirurgische Regionärtherapie alternativ zur Strahlentherapie an aufgrund guter Zugänglichkeit in diesem Bereich. Im Wesen leitet sich die ND von der Mamma-Karzinom-Chirurgie ab (BOHNDORF 1972).

Die Indikation zur radikalen Neck-Dissection wird teilweise erst auf dem Kurativsektor bei Adenopathien gestellt, deren Durchmesser mehr als 3 cm ausmacht oder die schon fixiert sind (SIMON et al.1979), teilweise bereits generell bei Vorliegen klinisch positiver Knoten (CALAMEL et al.1967).

Lt. MARTIN et al.1941 haben aber Kurativausräumungen als Monotherapie einen geringen Stellenwert, wobei dann immer noch die Radiomonotherapie als Alternativmaßnahme gilt. Lt. CHEN et al.1975 verbietet sich die alleinige Operation bei extensivem LK-Befall. Dagegen wird von DOYLE et al.1978 bei klinisch posi-

tiven Knoten die radikale ND - allein oder mit Radiatio kombiniert - der Radiomontherapie vorgezogen. Operative Betrachtungen sollten lt. EDSTRÖM et al.1978 allein oder in Kombination mit Bestrahlung in Fällen mit großem Primärtumor und HLK-Metastasen angestellt werden.

Wegen unvermeidbarer Fehler 1. und 2. Art bei der klinischen N-Status-Erhebung wird bisweilen die routinemäßige (radikale) Ausräumung verfochten (SOUTHWICK et al.1960 - in Kontinuität mit dem Primärtumor). Es ist schwer, sich eine eigene Meinung über die elektive ND aufgrund verfügbarer Literatur zu bilden (MÜNDNICH 1960). Auch BOHNDORF 1972 und CONLEY bei WEY 1968 wenden u.a. die radikale ND als Elektivmaßnahme an; allerdings schränken sie aus ästhetischen und funktionellen Gründen (s.o.) die Indikation auf das tumorseitige Gebiet ein. Sind dennoch bilateral Therapiemaßnahmen zu ergreifen, ist die doppelseitige Radiatio einer beidseitigen ND vorzuziehen (BOHNDORF 1972). Andere lehnen elektive Operationsmaßnahmen als Solitärtherapieform grundsätzlich ab (FAYOS et al.1972, FLETCHER et al.1967, GLANZMANN et al.1975). Demgegenüber begnügt sich ZANGE 1960 mit der einfachen funktionellen Ausräumung; erst bei schon untrennbarer Verlötung von Lymphstrukturen etwa mit großen Venen, dem n. accessorius oder anderen Nachbarschaften, also quasi im Fixationsstadium rät er zur radikalen Neck-Dissection.

Die radikale ND aber zum Regeleingriff sogar im Elektivsektor zu erheben, scheint ZANGE 1960 bedenklich: Das Lymphsystem ist nicht bloß eine Abfuhr- sondern zugleich eine Abwehreinrichtung, und man hat sich zu fragen, ob es wirklich richtig ist, hier der Natur in solchem Umfang alles abnehmen zu wollen; trotz noch so gründlichem Ausräumen können Rückfälle nicht ganz ausgeschlossen werden und diese sind weit schwerer beherrschbar als diejenigen nach einem gewissen Maßhalten im Ausräumen (auch MÜNDNICH 1960). Auch GOFFINET et al.1975 hält routinemäßige elektive ND für nicht indiziert, da die Radiatio an Effektivität ebenbürtig, aber weniger belastend ist und am Hals beidseits eingesetzt werden kann.

Ebenso hält MARTIN 1951 ein rigides und routinemäßiges elektives Neck-Dissection-Unterfangen für kaum praktizierbar, u.a. weil bereits bei Zungeninfiltration die Maßnahme bilateral

durchzuführen wäre. Desgleichen darf nach TERZ et al.1967 die ND unterbleiben, solange klinisch keine Metastasen evident sind, und sie soll erst unter kurativen Gesichtspunkten zum Einsatz kommen; der einzige Wert elektiver Ausräumung scheint demnach darin zu bestehen, daß komplettere und adäquatere Resektionen von Primärtumor und angrenzendem Gewebe ermöglicht und sekundäre Operationen zu 50% überflüssig werden.

SIMON et al.1978 hält die funktionelle ND als Elektiv- und Kurativmaßnahme (bis 3 cm Durchmesser und keine Fixierung) für angezeigt. Auch für FLETCHER et al.1967 ist bisweilen eine modifizierte ND ratsamer als die radikale ND: Die möglichen Folgen der Nichtheilung nach radikaler ND können das Risiko des Krebsrezidivs in den nicht dissezierten Halsarealen aufwiegen. Dennoch hält WEY 1968 die Risiken radikaler tumorseitiger ND heutzutage für gering mit einer Operationsmortalität in der Hand des Erfahrenen von unter 1%.

Mag in der Literatur auch bisweilen ein offenes Verhältnis zur ipsilateralen radikalen ND bestehen, auf der kontralateralen Seite jedoch ruft ein solches Vorgehen elektiv wie kurativ starke Bedenken hervor (BAKER et al.1965). Die angedeutet ins Gewicht fallende größere Wahrscheinlichkeit späterer kontralateraler Halsmetastasen, sofern tumorseitige Lymphknoten histologisch positiv sind, rechtfertigt lt.WHICKER et al.1974 keineswegs eine prophylaktische kontralaterale radikale ND. Zwar weist die Literatur sporadisch Tolerierungen bilateral radikalen Vorgehens - elektiv und kurativ - nach (2-zeitiger Eingriff mit einem Intervall von 3-5 Wochen ermöglicht eine Adaptation der Kollateralvenen hinsichtlich der Resektion der zweiten Jugularvene), doch wird von überaus ernsten Komplikationen infolge der enormen, akut venösen Stase auch nach zweizeitiger Operation berichtet: Gefährdung von Gehirn, Auge (Fundusblutungen, Erblindung) und Innenohr. Etwas Abhilfe kann nach WEY 1968 eine präoperative Venographie schaffen, die orientierenden Aufschluß über die Kollateralreserve vermittelt; bei prekärer prävertebraler Venenreserve soll die kontralaterale Vene geschont werden. Bei ausreichender Kollateralisation kommt lt. WEY 1968 die zweizeitig doppelseitige radikale ND selbst bei bilateraler Metastasierung nur dann in Betracht, wenn eine Vorbestrahlung mit

hinreichender Radiosensibilität als Ergebnis stattgefunden hat. Ungeachtet der o.g. Risiken wird von CALAMEL et al.1967 kurativ beidseits radikal ein- oder zweizeitig vorgegangen.

Demnach käme kontralateral noch am ehesten und unproblematischsten die funktionelle Ausräumung mit Kurativabsichten in Betracht. Ein solches Vorgehen erscheint aber bei großen bzw. fixierten (z.B. an die Jugularvene) Halsknoten insuffizient und es deutet sich zumindest hier an, daß ohne Radiatio nur schlecht auszukommen ist.

Kombinierte Therapie - Indikation (Erg.vgl.S.309-311)

Auch in der Behandlung von HLK-Metastasen zeichnet sich die kombinierte Therapie als bewährte Methode ab. Zwar wird in der Literatur immer wieder die entscheidende Rolle der Chirurgie betont, von anderer Seite die Radiomonotherapie empfohlen, die Autorenmehrzahl aber gibt einer kombinierten Therapie den Vorzug.

Prinzipiell gilt für die kombinierte Behandlung betreff Bestrahlungs- und Operationstechniken die gleiche Vielfalt an verschiedenen Verfahrensweisen, wie sie in den letzten beiden Punkten (Radiomonotherapie bzw.Operation - Indikation) versucht werden zu umreißen.

Auf dem Elektivsektor wird selten kombiniert therapiert. Nach DOYLE et al.1978 gilt dies immerhin für überlegenswert, da mitunter subklinische Metastasen an multiplen Stellen im Halsbereich vorliegen können, und diese Areale mit Bestrahlungstechnik allein nicht adäquat angegangen werden können.

Die Kombination strahlentherapeutischer und operativer Maßnahmen hat sich vor allem auf dem Kurativsektor eingespielt: Das Schrifttum sieht die Indikation zu kombiniertem Vorgehen mit Nachdruck bei Halslymphknotenmetastasen ab einem bestimmten Durchmesser (GLANZMANN et al.1975 - 3-4 cm -; HUET et al.1957, JOHNSTON et al.1977 und KAPLAN et al.1977 - 3 cm -), bei vorliegender Fixierung (DALY bei ROLANDER et al.1971, GLANZMANN et al.1975, HUET et al.1957, JOHNSTON et al.1977) oder beim Vorhandensein von multiplen Metastasen (HUET et al.1957, JOHNSTON et al.1977, KAPLAN et al.1977, MÜNDNICH 1960), teils aber auch schon frühzeitig, sobald überhaupt klinisch positive HLK vorliegen (DIETZ et a.1979, DOYLE et al.1978, WEY et al.

1978) besonders bei größeren Primärtumoren (DALY bei ROLANDER et al.1971, DOYLE et al.1978).

Lt. JOHNSTON et al.1977 scheint vor allem für junge Erwachsene mit fortgeschrittener Erkrankung eine Kombinationsbehandlung vorteilhaft zu sein.

Wie bei der Kombinationstherapie des Primärkarzinoms gibt es auch bei derjenigen des Regionärbereichs 2 differente Ansichten über die Sequenzwahl der beiden Behandlungsmaßnahmen. Mehrheitlich wird die präoperative Radiatio gewählt, worauf dann entweder eine primärtumorseitige geplante radikale Neck-Dissection (ND) folgt (CONCANNON 1971, HUET et al.1957 - bei bedeutender Adenopathie -, JOHNSTON et al.1977, MÜNDNICH 1960, PEREZ et al.1976 II, WEY 1968) oder eine ungeplante im Sinne einer salvage surgery auf Grund rezivierender bzw. persistierender Adenopathie (ANDREWS et al.1972, DOYLE et al.1978, FAYOS et al.1972 FLEMING et al.1976, KAPLAN et al.1977, KNOWLTON et al.1975, MATAR et al.1973). Bei kleiner Adenopathie reflektiert HUET et al.1957 post radiationem außerdem über die Patientencompliance: schlechte Compliance bedingt ein geplantes frühzeitiges operatives Tätigwerden, gute Compliance rechtfertigt einen Aufschub nach erfolgreicher Bestrahlung aufgrund der möglichen engmaschigen Kontrolle. Auch wenn zwischenzeitlich nur der Primärtumor rezidivieren bzw. persistieren sollte, setzen sich einige Autoren für eine ungeplante Operation ein unter Einschluß des Regionärgebietes (DOYLE et al.1978, FAYOS et al. 1972, FLEMING et al.1976, PEREZ et al.1970). Seltener kommt die - gemäß vorliegender Studie - postoperative Radiatio zum Zuge (DIETZ et al.1979).

Wie in 2.6.1.2 existiert nur für die Methode der präoperativen Bestrahlung die Unterscheidung in geplant und ungeplant, da jeweils nur die Operation damit umrissen wird und ungeplante Strahlentherapie (nach operativem Versagen) im Schrifttum aufgrund deprimierender Ergebnisse erst gar nicht zur Diskussion steht.

Präoperativer Bestrahlung wird zugute gehalten, daß auf diese Weise starker sprich inoperabler Lymphknotenbefall (Fixierung) erst resezierbar wird (ALTH et al.1976, FLETCHER et al.1966, GLANZMANN et al.1975, JOHNSTON et al.1977, WEICHERT et al.1976).

Außerdem wird nicht vortraumatisiertes Gewebe bestrahlt und eine optische Kontrolle durch die Entfernung von Tumorresten ermöglicht (KUP et al.1972). Lt. ANDREWS et al.1972 sind postradiativ maligne Zellen, die in das Operationsfeld streuen, wahrscheinlich weniger zahlreich und weniger lebensfähig; die präoperative Bestrahlung versiegelt die Lymphkanäle und verringert ergo das Streuungsrisiko von Tumorzellen während der chirurgischen Manipulation. Bisweilen wird aber präoperativ mit zu niedrigen, nicht tumoriziden Dosen bestrahlt - evtl. aus Furcht vor Komplikationen. Dabei sollte nach PEREZ et al.1976 I die Dosis ausreichend hoch gewählt werden, um alle Tumorzellen abzutöten. Präoperative Dosen haben dennoch - um Wundheilungsstörungen zu vermeiden - eine relativ niedrige absolute Höchstgrenze: Sollte doch noch wegen Bestrahlungsresistenz oder -Rezidiv ungeplant kombiniert vorgegangen werden müssen oder ist eine postradiative Halsrausräumung geplant, so ist es ratsam, eine Dosis von 60 Gy nicht zu überschreiten, um Wundheilungsstörungen zu vermeiden (CONCANNON 1971).

Ist das Gewebe nach einer präoperativen Bestrahlung sehr umgebildet, ist lt. SIMON et al.1979 eher eine radikale ND als eine funktionelle zu befürworten. Dies könnte der präoperativen Bestrahlungssequenz zum Nachteil angelastet werden, indem hier aufgrund unübersichtlicher Operationsverhältnisse in vorbestrahltem Gebiet die operativen Therapiemöglichkeiten auf möglichst radikale eingegrenzt werden. Die Methode der postoperativen Radiatio hat hingegen den Vorteil, daß der exakte N-Status zumindest auf der in Angriff genommenen Seite schon intra therapiam bestimmbar wird (BARRS et al.1979, CHEN et al.1975). Außerdem scheinen hier therapeutische Komplikationen seltener zu sein als nach präoperativer Radiatio (FLETCHER et al.1967, PEREZ et al.1970). Im übrigen gilt hier im Regionärgebiet an Argumentation für die eine odere andere Sequenz das schon in 2.6.1.2 Gesagte.

Letztenendes hängt die Therapieabfolge auch von derjenigen am Primärtumor ab: Wurde das Primärkarzinom primär bestrahlt, so werden die HLK natürlich gleich mitbestrahlt (präoperativ); wird der Primärtumor primär operiert, so werden die HLK häufiger simultan mitoperiert, um die operativen Sitzungen auf ein

Minimum zu beschränken (auch MÜNDNICH 1960).

Ein beidseitiges radikales Ausräumen ist gefährlich (s. Operation - Indikation) und es darf nach WEY 1968 auch im Rahmen der Kombinationstherapie nicht zum Regeleingriff werden. Somit wäre wiederum - sofern man bilateral ausräumen will - am ehesten primärtumorseitig radikal und kontralateral funktionell vorzugehen - wie dies die vorliegende Studie praktiziert. (auch FLETCHER et al.1972).

Als Kontraindikationen für ein operatives Tätigwerden gelten: inoperable HLK, schlechter AZ des Patienten, zu ausgedehnter (infauster) Primärtumor (FAYOS et al.1972). An Komplikationen bei Kombinationsbehandlung (bei präoperativer Radiatio mehr als bei postoperativer) sind bekannt: pharyngokutane Fisteln, Carotisperforationen, Osteomyelitis u.a. (MILLION et al.1963).

Therapieart / Rezidive (Erg.vgl.S.311-313,316)

Erneut sei auf die schon mehrmals angesprochene beschränkte Aussagekraft von Rezidivhäufigkeiten hingewiesen.

Um ein direktes Zusammenspiel zwischen HLK-Therapie und Rezidivhäufigkeit herauszuarbeiten, sind in den übersichten 78 u. 79 ausschließlich regionäre Rezidive berücksichtigt. Zunächst wird in übersicht 78 deutlich, daß elektives Vorgehen aussichtsreicher scheint als kuratives. Das gilt für jede Therapieart. Dennoch sichtet z.B. TERZ et al.1967 nach kurativem Ausräumen nicht mehr Rezidive als nach elektivem. Die Validität des klinischen N-Status darf hierbei aber nicht unberücksichtigt bleiben.

Elektive Therapie / Rezidive (Erg.vgl.S.311,313,316)

Im Elektivbereich schneiden sämtliche Therapien vorteilhaft ab. Es scheint keinerlei Gründe dafür zu geben, eine konservative sprich radiotherapeutische Haltung zugunsten einer nicht gewebserhaltenden operativen aufzugeben. Besonders auffallend in übersicht 78 ist, daß ein Unterbleiben jeglicher Lymphbahntherapie sich offenbar nicht nachteilig auswirkt, solange klinisch keinerlei Filialisierung tastbar ist. Das wirft erneut die Frage nach dem Sinn und der Notwendigkeit elektiver Behandlung auf. Wohl um sich gegenüber einem doch nicht vollkommen ausschließbaren Rezidivrisiko abzusichern, wird in der Literatur

Übersicht 78

Therapieart am Regionärgebiet / HLK-Rezidive		Sta-dium	Pat. Zahl n	HLK-Therapie: Keine 1 %	Keine 2 %	Rad 1 %	Rad 2 %	OP 1 %	OP 2 %	Komb 1 %	Komb 2 %	p =
BOHNDORF	1972	N0	175	26								)ja
		N0	111			14						)
CHEN et al.	1975	N0	10					30	70			
FAYOS et al.	1972	N0	206			21						
GLANZMANN		N0	36	11								
et al.	1975	N0	7							0		
		N0	92			7						
GLANZMANN (UICC neu)	1978	N0	44			5						
GOFFINET		N0	16	19	81							)nein
et al.	1975	N0	39			15	85					)
GOFFINET et al.	1977	N0	140			14						
KAPLAN		N0	29			0&						
et al.	1977											
MANTRAVADI et al. (UICC neu)	1978	N0	28				75					
MILLION		N0	30	10								
et al.	1963	N0	51			2						
HNO-KLINIK		N0	28			7						
TüBINGEN	1984	N0	7							0		
CHEN et al.	1975	N+	22					46	54			
FLETCHER et al.	1967	N+	49							16		
GLANZMANN et al.	1975	N+				5&						
GLANZMANN (UICC neu)	1978	N1	43			26						
		N2+3	74			57						
JOHNSTON et al.	1977	N+	8			63						
KAPLAN et al.	1977	N+	7							14		
MANTRAVADI		N+	66				32					
et al.	1978	N1	39				33					
(UICC neu)		N2	19				32					
		N3	8				25					
TERZ et al.	1967	N+					33		55			p<0,01
WIZENBERG et al.	1972	N+	113§			34						
HNO-KLINIK		N+	26			19	31*					
TüBINGEN	1984	N+	35							29	43*	

Zeichenerklärung:
1 = HLK-Rezidive) Kopf-
2 = Keine HLK-Rezidive) spalten
& = wenn Primärtumor unter Kontrolle
§ = Kopf-Hals-Karzinome
* = Rezidivfreiheit insgesamt

bisweilen elektives Eingreifen kompromißlos verfochten (CHEN et al.1975). Immerhin kann BOHNDORF 1972 anhand entsprechend gros-

übersicht 79

Therapieart am Regionärgebiet / HLK-Rezidive (OP-,Radiotherapieart)		Sta-dium	Pat. Zahl n	HLK-Rezidive ja		nein		Signi-fikanz p =
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie								
BOHNDORF	1972	N0	111	15	14%			
GLANZMANN	1975	N0	92	6	7%			
GLANZMANN et al. (entspr.UICC neu)	1978	N0	44	2	5%			
GOFFINET et al.	1975	N0	39	6	15%	33	85%	
GOFFINET et al.	1977	N0		20	14%			
KAPLAN et al.	1977	N0	29	0	0%&			
MANTRAVADI et al. (entspr.UICC neu)	1978	N0	28			21	75%	
HNO TÜBINGEN	1984	N0	28	2	7%			
Radiatio - Hochvolt u. Orthovolt								
MILLION et al.	1963	N0	51			1	2%	
Monoblock - geplant								
CHEN et al.	1975	N0	10	3	30%	7	70%	
Radikale Neck Dissection - ungeplant -								
FAYOS et al.	1972	N0	32			16	50%	
Präoperative Radiatio (radikale ND geplant)								
GLANZMANN et al.	1975	N0	7	0	0%			
Postoperative Radiatio								
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	N0	7	0	0%			
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie								
GLANZMANN et al.	1978	N1	43	11	26%			
(entspr.UICC neu)		N2+3	74	42	57%			
JOHNSTON et al.	1977	N+	8	5	63%			
MANTRAVADI et al.	1978	N+	66			21	32%	
(entspr.UICC neu)		N1	39			13	33%	
		N2	19			6	32%	
		N3	8			2	25%	
WIZENBERG et al.	1972	N+	113§	38	34%			
HNO TÜBINGEN	1984	N+	26	5	19%	8*	31%	
Radiatio - Orthovolt								
TERZ et al.	1967	N+					33% (1)	
(entspr.UICC neu)		N1					38%	
Monoblock - geplant								
CHEN et al.	1975	N+	22	10	46%	12	54%	
Radikale Neck Dissection - geplant -								
TERZ et al.	1967	N+					55% (2)	$p^{1/2}<0,01$
(entspr.UICC neu)		N1					59%	
Präoperative Radiatio (radikale ND geplant)								
FLETCHER et al.	1967	N+	49	8	16%			
KAPLAN et al.	1977	N+	7	1	14%			
Postoperative Radiatio								
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	N+	35	10	29%	15*	43%	

Zeichenerklärung:
& = Primärtumor unter Kontrolle
* = Rezidivfreiheit insgesamt

ser Patientenzahlen eine überlegenheit elektiven Strahleneinsatzes gegenüber unterbliebenen therapeutischen Maßnahmen signifikant nachweisen (übersicht 78). Hinsichtlich des therapeutischen Effektes ist lt. BOHNDORF 1972 Radiotherapie gegenüber systematischer Neck-Dissection (ND) gleichwertig, sofern konsequent und mit ausreichender Ausdehnung bestrahlt wird; danach umfasst die Mindestausdehnung den gesamten primärtumorseitigen Halsbereich, besser noch ist ein doppelseitiges elektives Vorgehen (auch FLETCHER 1972). Ebenfalls überzeugt von elektiver Radiotherapie sind FLETCHER et al.1967, FLETCHER 1972, GLANZMANN et al.1975, MANTRAVADI et al.1978 (75% Mindestkontrollrate okkkulter HLK-Metastasen), MILLION et al.1963 u.a.. Sogar bessere Resultate als nach alleiniger ND werden von WEY et al.1978 gesichtet.

Gewissenhafte überlegungen werden von FAYOS et al.1972 darüber angestellt, ob elektive ND zu rechtfertigen ist; danach hätte in dessen Patientengut der Löwenanteil der Patienten (ca 88%) keinerlei Nutzen aus einer konsequent durchgeführten ND ziehen können, wäre sie zum Zuge gekommen; denn diese Karzinomträger entwickelten entweder ein Primärtumorrezidiv bzw. einen Sekundärtumor (Ösophagus, Lunge...) oder hatten Fernmetastasen; die Operationsmortalität darf danach ebenfalls nicht vernachlässigt werden; letzten Endes hätten schätzungsweise nicht mehr als 2% der N0-Träger von einer elektiven ND profitiert, was den Aufwand mit dem im Endeffekt mutilierenden Eingriff der ND viel zu groß erscheinen läßt. Die elektive ND findet darüber hinaus noch weitere Gegner: BERVENS bei WEY 1968, DUFFY et al.1938, MARTIN 1951, TERZ et al.1967. Von diesen Autoren wird die operative Elektivmaßnahme als unlogisch und unnötig erachtet.

Von BARRS et al.1979 wird im Elektivsektor statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen operativer, radiotherapeutischer oder kombinierter Behandlung gesehen (p>0,05).

Alles in allem sollte in Anbetracht, daß Vorteile elektiven Vorgehens bezweifelt werden, und trotzdem ein weitgehender Schutz vor Rezidiven in Anspruch genommen werden soll, elektiv konservativ radiotherapeutisch vorgegangen werden mit komplett ipsilateralem Mindesteinschluß. Der konservative Charakter der Radiatio läßt sich anhand eines Hinweises von PEREZ et al.1976

II untermauern: Bestrahlte HLK können sich zu großen Teilen repopularisieren und Keimzentren entwickeln (Nachweis wurde mit Op-Präparaten geführt). Eine Ausräumung wäre folglich bei ehemaligen N0-Patienten ausschließlich ungeplant aufgrund radiotherapeutischen Versagens zu rechtfertigen. Die dennoch überragenden Werte in den übersichten 78 und 79 für geplant kombiniertes Vorgehen basieren ausschließlich auf dürftigen Patientenzahlen. Es wäre interessant, anhand größerer therapeutischer Gruppen einen evtl. doch bestehenden Nutzen geplant kombinierten Vorgehens stichhaltig nachzuweisen.

Übersicht 79 gibt im oberen Teil genauere Auskunft über die verschiedenen Elektivtechniken. Danach deutet sich lediglich ein schlechtes Abschneiden bei Mitverwendung von Orthovoltbestrahlung an (auch FLETCHER et al.1967); Supervolttechniken für sich sind jedoch dem operativen bzw. kombinierten Vorgehen in nichts unterlegen, sofern man die Kombinationstherapie aufgrund der geringen Fallzahlen überhaupt mitberücksichtigen kann.

Kurative Therapie - Rezidive (Erg.vgl.S.311,312,316)

Anhand der übersichten 78 und 79 fallen auf Kurativebene post radiationem häufiger niedrige Kontrollraten auf - unabhängig von der Strahlenqualität (auch CHEN et al.1975, WIZENBERG et al.1972). Um einiges besser stellt sich die Kombinationsbehandlung dar, wobei sich aber keine schlüssigen und signifikanten Differenzen kombinierter Techniken untereinander angeben lassen. Sowohl prä- als auch postoperative Radiatio haben ihre Berechtigung (BARRS et al.1979). Die bizyklische Strahlenapplikation sowohl prä- wie postoperativ (dem Sinne nach eine split-course-Bestrahlungstechnik) scheint bei DOYLE et al.1978 die Kontollrate zu verbessern, ohne die Morbidität zu vergrößern. Sämtliche Eindrücke über eine scheinbare überlegenheit der einen oder anderen Behandlungssequenz innerhalb kombinierten Vorgehens sind jedoch statistisch nicht stichhaltig. Widersprüchliche Werte zeigt die operative Monotherapie (übersichten 78 und 79).

Zahlreiche Studien betonen die überlegenheit kombinierten Vorgehens in der Kontrolle vorhandener HLK-Metastasen (BARRS et al.1979, FLETCHER et al.1967, SHREWSBURY et al.1981, WEY et

al.1978). Auf diese Weise scheinen sogar massive, fixierte bzw. bilaterale Adenopathien heilbar (WEICHERT et al.1976). Dennoch stufen andere Autoren neben der kombinierten Behandlung die ausschließlich strahlentherapeutische als durchaus gleichberechtigt positiv ein (GLANZMANN et al.1975, PEREZ et al.1970, PEREZ et al.1976 II - Radiatio/präoperative Radiatio) und grenzen beide Methoden zur Operation hin ab. Regionärrezidive nach alleiniger Operation werden zum Teil als besonders zahlreich verzeichnet (BARRS et al.1979), zum Teil deutlich seltener als nach Radiatio (TERZ et al.1967 - bis 2 cm Metastasendurchmesser, darüber kein Unterschied).

Gerade bei Bestrahlung lohnt es sich, auch diejenigen Halsbereiche mitzubestrahlen, die nicht erkrankt sind (MILLION et al.1963). Die Bestrahlung hilft unter anderem, Spätrezidive zu verhindern (BOHNDORF 1972, TERZ et al.1967).

Eine erneute Bestrahlung nach Radiotherapiefehlschlag gilt gemeinhin als aussichtsloses Unterfangen (TERZ et al.1967). Dagegen hat ungeplantes operatives Tätigwerden nach Bestrahlungsmißerfolg bessere Aussichten (TERZ et al.1967), diese sind aber infaust, wenn schon vorher eine Operation erfolglos war. Lt. SCANLON et al.1967 sollte daher die radikale ND zur Therapie von HLK-Metastasen, welche nach einer ausgereizten Radiotherapie persistieren bzw. rezidivieren, als Reservemittel dienen; hier wird eine ungeplante Kombinationstherapie befürwortet (auch PEREZ et al.1970). Dabei kann aber die Beurteilung von Verhärtungen im HLK-Bereich post radiationem schwierig sein, und sie erfordert eine große klinische Erfahrung und sorgfältige Beobachtung (PEREZ et al.1970). Demzufolge bietet die sicherste Garantie für hohe Kontrollraten das kombinierte Vorgehen mit eingeplanter Operation, wobei die Radiatio vor- oder nachgeschaltet sein darf. Darin widerspricht die vorliegende Studie der Literatur nicht.

Therapieart / Prognose (Erg.vgl.S.312-317)

Größtenteils ist die Elektiv- der Kurativbehandlung prognostisch überlegen unabhängig von der Therapiemethode (TERZ et al.1967, übersichten 80-82).

übersicht 80

Elektive - Kurative Therapie allgemein am Regionärgebiet / Prognose		Pat.-zahl	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent elektiv		kurativ		Signifikanz-niveau
		n	3 J	5 J	3 J	5 J	p
Keine Therapie - N0							
TERZ et al.	1967			54			
Therapie							
FLETCHER et al.	1967	91	59*				
					N1 47*		
					N2 67*		
					N3 41*		
GIVENS et al.	1981	58		65		30	
		5				N1 40	
		18				N2+3 28	
TERZ et al.	1967			41			

Elektive Therapie / Prognose (Erg.vgl.S.313,315-317)

Postradiativ ist nur dann eine ND zu befürworten, wenn unter sorgfältiger Nachkontrolle metastasenverdächtige LK in Erscheinung treten sollten (BERVEN bei WEY 1968). Diese ungeplante ND wird auch von WEY 1968 einer geplanten vorgezogen, sofern die Patientencompliance eine sorgfältige überwachung zuläßt. Soll nun aber ein N0-Status überhaupt therapeutisch angegangen werden oder nicht? TERZ et al.1967 verspricht sich von elektivem Vorgehen grundsätzlich keine Vorteile (übersicht 80). FAYOS et al.1972 kann zwischen seinen Ergebnissen bei Therapieunterlassung und denjenigen von SOUTHWICK et al.1960 nach Operation keinen signifikanten Unterschied erkennen (übersicht 81). Das ausgezeichnete Resultat nach kombinierter Therapie in vorliegender Studie basiert nur auf einer schwachen Patientenzahl (n=7) und kann deshalb nicht als Maßstab gelten. Um dem klinischen Status N0 dennoch zu genügen, hinter dem sich jederzeit schon subklinische Metastasen verbergen können, scheint der Einsatz von Strahlen in dem Mindestausmaß der gesamten homolateralen Halsseite angemessen, was chirurgischen Resultaten nicht unterlegen ist, aber den Vorteil der Gewebserhaltung hat (BOHNDORF 1972, übersicht 81).

Kurative Therapie / Prognose (Erg.vgl.S.312,314-317)

In übersicht 81 wird zumindest bei denjenigen Studien eine prognostische überlegenheit kombiniert operativ-radiologischen

Übersicht 81

Therapieart am Regionärbereich/ Prognose (elektiv - kurativ)		Pat.-zahl n	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent elektiv 3 J	5 J	kurativ 3 J	5 J	Signifikanz-niveau p
Keine Therapie - N0							
FAYOS et al.	1972	206	47				) lt.FAYOS) et al.) 1972) p>0,05
OP (ND bzw Monoblock)							
SOUTHWICK et al.	1960	62	50		27		
PEREZ et al.	1970		50				
SCANLON et al.	1967	25				48	
TERZ et al.	1967					22	
Radiatio							
PEREZ et al.	1970		75-80				
SCANLON et al.	1967	14				57	
SHREWSBURY et al	1981		50*				
(AJC)					N1 24*		
					N2 10*		
					N3 17*		
WIZENBERG et al.	1972	113§				21	
HNO-KLINIK		54	53	53	26	0	p<0,05:
TÜBINGEN	1984	9			III 35	0	kurative
(UICC neu)		17			IV 0	0	Rad/Op+R (III,IV); elekt.R/kurat.R
Kombiniert							
DOYLE et al.	1978					40	
FAYOS et al.	1972	32				50+	
JOHNSTON et al.	1977	2			100+		
SEEBER	1964	27				37	
SHREWSBURY et al	1981		82*				
(AJC)					N1 70*		
					N2 100*		
SHUMRICK et al.	1979	58	69*		50*		
(AJC)		28			N1 54*		
		4			N2 25*		
WEICHERT et al.	1976	37	78*		59*		
(AJC)					N3 57*		
HNO-KLINIK		42	100		58	43	p>0,05:
TÜBINGEN	1984	19			III 67	67	elekt.
(UICC neu)		16			IV 49	20	R/OP+R; elekt.OP+R/ kurat.OP+R

Zeichenerklärung:
* = 2-Jahresüberlebensrate
+ = rezidivfreie Überlebenszeit
§ = Kopf-Hals-Karzinome

Vorgehens gegenüber Monobehandlungen deutlich, welche ein umfassendes Patientengut aufweisen können. Die Radiomonotherapie genießt dabei am wenigstens Vertrauen, sofern kurativ behandelt werden soll (WEY 1968). Trotzdem ist manch ein Autor von der Kombinationstherapie erst dann überzeugt, wenn fortgeschrittene

Übersicht 82

Therapieart am Sec.-Präparat (Op-Prognose (Op-,Radiotherapieart)	Pat.-Zahl n	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent elektiv 3 J	5 J	kurativ 3 J	5 J	Signifikanzniveau p
Radikale Neck Dissection - ungeplant -						
PEREZ et al. 1970	11	50				
Radikale Neck Dissection - geplant -						
SCANLON et al. 1967	25				48	
TERZ et al. 1967					22	
Radiatio - Hochvolt						
FLEMING et al. 1976		62	57			
SHREWSBURY et al.1981		50*		N1 24*		
(AJC)				N2 10*		
				N3 17*		
WIZENBERG et al.1972	113§				21	
HNO-KLINIK 1984	28	53	53			) siehe
TüBINGEN	26			26	0	)übersicht
(UICC neu)	9			III 35	0	) Nr.80
	17			IV 0	0	)
Radiatio - split-course-Technik						
SCANLON et al. 1967	14			57		
Radiatio - Ortho- + Hochvolt						
PEREZ et al. 1970		75-80				
Präoperative Radiatio - Monoblock geplant -						
SHREWSBURY et al.1981		82*		N1 70*		
(AJC)				N2 100*		
Präoperative Radiatio - ND geplant -						
JOHNSTON et al. 1977	2			100		
SHUMRICK et al. 1979	26	69*				
(AJC)	28			N1 54*		
	4			N2 25*		
	32			N1+2 50*		
Präoperative Radiatio - Monoblock oder ND ungeplant -						
DOYLE et al. 1978					40	
FLEMING et al. 1976				51	35	
Postoperative Radiatio						
SEEBER 1964	27				37	
HNO-KLINIK 1984	7	100				)
TüBINGEN	35			58	43	) siehe
(UICC neu)	19			III 67	67	)übersicht
	16			IV 49	20	) Nr.80

Zeichenerklärung:
* = 2-Jahresüberlebensrate
§ = Kopf-Hals-Karzinome

Lymphknotenprozesse vorliegen (Durchmesser über 3 cm, Fixation, Multiplizität) (z.B. JOHNSTON et al.1977). Aber gerade in diesem Stadium hält BERVIN bei WEY 1968 die Kombinationsbehandlung schon wieder für gefährlich und geht lieber (kurativ bzw. palliativ) radiomonotherapeutisch vor. Da bei fortgeschrittenen Fällen um so mehr der Zustand des Patienten mit hereinspielt und oft ausschlaggebend dafür ist, ob eine Operation noch zugemutet werden kann, gibt es kein in jedem Fall gültiges therapeutisches Patentrezept. Jedenfalls sind relativ ordentliche Resultate auch noch bei vorangeschrittener Adenopathie nach kombiniertem Vorgehen durchaus möglich (übersicht 81). Man sollte deshalb - wann immer es geht - bei Halsknotenmetastasen sowohl der operativen als auch der radiologischen Therapieart jeweils die Chance lassen, sich gegenseitig zu ergänzen - besonders in einem Gebiet wie dem Hals, wo infolge der Lymphgewebsreichhaltigkeit eine große Streugefahr im Raume steht.

Wenn immer bestrahlt wird - sei es ausschließlich oder im Rahmen einer Kombination - läßt moderne Supervolttherapie bessere Heilungsergebnisse erhoffen (SCHREYER et al.1969), auch wenn dies übersicht 82 nicht erkennen läßt. Zwischen klassisch fraktionierter und split-course-Bestrahlungstechnik können DUTREIX et al.1973 und WIZENBERG et al.1972 keine signifikanten Unterschiede konstatieren, obwohl sich dies in übersicht 82 zu Gunsten der split-course-Technik andeutet (jedoch schwache Patientengruppe: keine Signifikanz). Genauso kann WIZENBERG et al.1972 der Supervoltbestrahlung kombiniert mit interstitiellen Implantaten keine Vorteile gegenüber reinen Hochvolttechniken abringen.

Zwischen prä- und postoperativer Radiatio machen sich in übersicht 82 keinerlei richtungweisende Unterschiede bemerkbar. überraschenderweise scheint bei präoperativer Bestrahlungssequenz das Vorgehen mit ungeplanter ND demjenigen mit geplanter ND nicht unterlegen zu sein (übersicht 82). Bedenkt man, daß ungeplante ND denjenigen Patienten, die keinen Strahlenmißerfolg aufweisen, einen mutilierenden Eingriff erspart, so hat sie gewiß Vorzüge (auch BERVIN bei WEY 1968, FAYOS et al.1972, SCANLON et al.1967, WANG 1972). Wird aber - um sich abzusichern - Wert auf möglichst radikales Vorgehen gelegt, hat geplantes

Vorgehen ebenfallls Vorzüge, schon allein weil nicht jeder Patient in der Tumornachsorge kooperativ ist. Also besitzt auch die postoperative Radiatio ihre Berechtigung.

Therapeutische Richtlinien im Fazit

Das Schrifttum weist demnach im wesentlichen in die gleiche Richtung wie die vorliegende Studie: im Elektivstadium bevorzugt Strahlenmonotherapie, im Kurativstadium kombiniertes chirurgisch-radiologisches Vorgehen mit nicht fest vorgegebener Sequenz. Aufgrund geringerer Komplikationsraten bietet die Abfolge der postoperativen Radiatio gewisse Vorteile.

Sowohl für Primärtumor- als auch Regionärtherapie gibt jedoch WEY et al.1978 mit Recht zu bedenken: "Besonders schwierig ist es, die Inkurabilität eines Tonsillenkarzinoms rechtzeitig zu erkennen, zu akzeptieren und alle Maßnahmen auf schonende Palliativtherapie auszurichten".

Die Abklärung der Rolle und Möglichkeiten immunstimulierender Therapie bei Primärtumor und Metastasen muß die Zukunft noch erbringen (MANG et al.1980).

2.6.3 Therapie maligner Tonsillenlymphome

2.6.3.1 Ergebnisse

Für die Behandlung maligner Tonsillenlymphome stehen wiederum folgende Therapiearten zur Wahl: Operation, Radiatio und Chemotherapie. Entweder fand die Bestrahlung als Monotherapie Anwendung oder in Kombination mit den übrigen Therapieformen.
Die meisten Träger von Non-Hodgkin-Lymphomen, deren Tonsillenbefall Lokalsymptome im Sinne von Tab.10 (s.Kap.2.1.1) verursacht hatte bzw. wo es der Allgemeinzustand zuließ oder die Tumorgröße erforderte, wurden transoral tonsillektomiert, zum Teil in erweiterter Form tumortonsillektomiert. Das war der Fall bei 64% (18 von 28) der Non-Hodgkin-Patienten. Dieser operative Lokaleingriff war im übrigen primär nicht ans Erkrankungsstadium gebunden (s.Abb.47); auch stellte er nicht nur eine therapeutische Maßnahme dar, sondern diente - wie auch bei Karzinomen - als erweitertes Probeexzisionspräparat dem Pathologen dazu, die histopathologische Diagnose festzustellen, sofern dieser Eingriff Erstmaßnahme war; z.B. wurden 2 Patienten mit der vorläufigen Diagnose "Peritonsillarabszeß" in die Klinik eingewiesen. So ist es auch zu erklären, warum die Tonsillenentfernung bei 32% der auf diese Weise Behandelten schon vor der Klinikeinweisung vom Facharzt durchgeführt worden war. An die Tonsillennische angrenzende mitbefallene anatomische Teilstrukturen wurden in 4 Fällen mitreseziert: 3-mal Teile des Zungengrundes, 1-mal Anteile des Gaumensegels. Letzterer Fall blieb der einzige, bei dem eine laterale Pharyngotomie mit homolateral radikaler Neck-Dissektion durchgeführt wurde, da die histopathologische Diagnose anhand einer vorher vorgenommenen Probeexzision auf "entdifferenziertes Karzinom" lautete und sich erst mit der histologischen Untersuchung des Operationspräparates herausstellte, daß es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom vom Burkitt-Typ gehandelt hatte. Dieser Patient mit Stadium I galt nach 23 Monaten als zensiert. Außer diesem Patienten wurde an der Halslymphbahn niemand operativ behandelt. Tab.48 zeigt die bei den ein-

Non-Hodgkin-Lymphome	
niedriger Malignitätsgrad	hoher Malignitätsgrad
I TE + Radiotherapie Radiotherapie	I TE + Radiotherapie Radiotherapie TE + Radioth.+Chemoth.
II TE + Radiotherapie	II Radiotherapie TE + Radioth.+Chemoth.
III nicht vertreten	III Radiotherapie+Chemoth.
IV TE + Radioth. Radiotherapie +Chemoth.	IV TE + Radioth.+Chemoth.
ohne Stadium Radiotherapie	ohne Stadium TE+Radioth.+Chemoth. TE+Chemotherapie

Abb.47 : Therapeutische Maßnahmen, die bei der Behandlung maligner Tonsillenlymphome und ihrer Stadien an der HNO-Klinik Tübingen im Beobachtungszeitraum zur Anwendung kamen (unterstrichen sind die jeweils häufigsten Therapieformen)

Therapieschema \ Stadium	I	II	III	IV	nicht bestimmbar
Radiotherapie n= 8	5 x) 63%	2 25%	- -	- -	1 12%
Operation+Radiotherapie n=12	11 92%	1 8%	- -	- -	- -
Op.+Radioth.+Chemoth. n= 6	1 xx) 17%	2 33%	- -	2 33%	1 17%
Radioth.+Chemotherapie n= 2	- -	- -	1 50%	1 50%	- -
Operation+Chemotherapie n= 1	- -	- -	- -	- -	1 100%
Σ n=29	17 59%	5 17%	1 4%	3 10%	3 10%

Tab.48 : zeigt die absoluten u. relativen Häufigkeiten, mit denen die einzelnen Erkrankungsstadien der 28 Non-Hodgkin-Lymphome u. einer Hodgkin-Krankheit bei den verschiedenen Therapieformen vertreten waren (Operation war bis auf xx) eine (Tumor-)Tonsillektomie; xx)=laterale Pharyngotomie+rad.Neck-Dissection)

Therapie / Bestrahlte Region		Stadium					Rezidiv					
		I	II	III	IV	?	Lokal	L.K. Hals	L.K. Axilla, mediast. mit Aliakal	Generalis.	Parasistanz	frei
Radiatio	Tonsille n= 1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Tonsille + HGS n= 5	2	2	-	-	1	1	1	-	-	1	2
	obere Mantelfeldbestr. n= 2	2*)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	Σ n= 8	5	2	-	-	1	1	1	-	-	1	5
Operation + Radiatio	Tonsille n= 3	3	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	Tonsille + HGS n= 5	5	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2
	obere Mantelfeldbestr. n= 4	3	1	-	-	-	-	1	-	-	-	3
	Σ n=12	11	1	-	-	-	2	1	-	1	2	6
Op. + Radiatio+ Chemotherapie	Tonsille n= 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tonsille + HGS n= 5	-	2	-	2	1	-	-	1	1	-	3
	obere Mantelfeldbestr. n= 1	1xx)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Σ n= 6	1	2	-	2	1	-	-	1	1	-	4
Radiatio + Chemotherapie	Tonsille n= 1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-
	Tonsille + HGS n= 1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-
	obere Mantelfeldbestr. n= 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Σ n= 2	-	-	1	1	-	-	-	1	-	1	-
Operation + Chemotherapie n= 1		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1

Tab.48a : Verteilung von Erkrankungsstadien bzw.prognostisch relevanten Daten der 28 Non-Hodgkin-Lymphome und einer Hodgkin-Erkrankung*) auf die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen (HGS=Halsgefäßscheide)
xx): siehe Tab.48 (L.K.=Lymphknoten)

zelnen Erkrankungsstadien zum Zuge gekommene Therapie(-Kombination). Bei den insgesamt 18 (Tumor-)Tonsillektomien wurde 8-mal im Gesunden exzidiert, 4-mal blieb noch Tumorgewebe zurück (palliativ) und weitere 4 Fälle konnten nicht genauer eruiert werden. Mangels Fallzahl ließ sich keine Untersuchung auf verschiedene Prognosen vornehmen.

Dem solitär erhobenen Hodgkin-Sarkom mit Stadium I_A wurde lege artis eine obere Mantelfeldbestrahlung mit ultraharten Röntgenstrahlen des Linearbeschleunigers bis 45 Gy unter Einschluß der Tonsillenregion - kurzum eine Radiomonotherapie - zuteil; dieser Patient galt nach 39 Monaten als zensiert. Demgegenüber mutet die Verteilung radiotherapeutischer Behandlungsformen bei den Non-Hodgkin-Lymphomen auf den ersten Blick etwas uneinheitlich an (s.Tab.48a).

Entsprechend der relativen Strahlensensibilität der Non-Hodgkin-Lymphome erhielten 96% eine Radiotherapie: 25% als Monotherapie, 43% kombiniert mit einer Operation, 21% kombiniert mit Operation und Chemotherapie und 7% zusammen mit einer Chemotherapie. Lediglich 1 Patient mit zentrozytisch malignem Lymphom unbekannten Stadiums wurde nicht strahlenbehandelt, sondern operiert (tonsillektomiert) und chemotherapiert; er wies eine zensierte Überlebenszeit von 18 Monaten auf. Die Strahlenbehandlung wurde in unterschiedlicher Weise vorgenommen: 48% aller radiotherapierten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom wurden an der Tonsillenregion bestrahlt unter Einschluß der benachbarten Lymphknotenstationen auf beiden Halsseiten im Sinne einer "extended-field-Bestrahlung" - in 2 Fällen einschließlich der Retroaurikulärregion -; bei 11% wurde außer der Tonsillenregion nur die homolaterale Halsseite mitbestrahlt, da in diesen Fällen der Tonsillentumor die Mittellinie noch nicht überschritten hatte und der Hals keine Lymphome aufwies; 19% erhielten eine Radiatio ausschließlich der Tonsillenregion. Unter diesen zuletzt genannten 5 Patienten befanden sich 4 mit Stadium I, die keinen Mitbefall anderer Lymphknotenregionen erkennen ließen und bei denen größtenteils das Alter des Patienten ein aufwendigeres radiotherapeutisches

Vorgehen unratsam erscheinen ließ, darüber hinaus 1 Patient mit Stadium IV, bei dem lege artis größere Hoffnungen auf die Chemotherapie gesetzt wurden.
Die Tonsillenregion wurde jeweils im Gegenfeld radiotherapiert mit Telekobalt oder ultraharter Röntgenstrahlung des Linearbeschleunigers bzw. Betatrons mit Einzeldosen von 2-2,5 Gy bis zu einer Tumordosis von 40-60 Gy. Waren die regionären Halslymphknoten in die Radiotherapie eingeschlossen, dann wurden sie - wiederum mittels Telekobalt oder ultraharter Röntgenstrahlen - im Stehfeld bestrahlt in Einzeldosen von 2-2,5 Gy bis zur Herddosis von 45-50 Gy.

Bei 6 Non-Hodgkin-Patienten, die ausnahmslos Stadium I und II angehörten und erst nach 1973 erkrankt waren, wurde eine klassische Mantelfeldbestrahlung supradiaphragmal (obere Mantelfeldbestrahlung) durchgeführt mit ultraharter Röntgenstrahlung des Linearbeschleunigers bis zu einer Dosis von 45 Gy unter Einschluß der Tonsillenregion.

Als Folge der geringen Fallzahl bei diesen verschiedenen Bestrahlungsarten ließen sich hinsichtlich Prognose keine Aussagen machen, ob zwischen den genannten diversen Techniken Unterschiede bestanden.
Die Durchführung einer Chemotherapie, in Kombination mit operativem und/oder strahlentherapeutischem Vorgehen bei 9 Patienten realisiert (=32% aller Non-Hodgkin-Lymphome), ließ eine ausgesprochene Abhängigkeit von Stadium und Malignitätsgrad erkennen (Abb.47): Während bei niedrigem Malignitätsgrad ausschließlich Stadium IV chemotherapeutisch angegangen wurde, war bei hohem Malignitätsgrad die chemotherapeutische Behandlung in allen Stadium-III/IV-Fällen eine conditio sine qua non; darüber hinaus erfaßte die Chemotherapie bei hohem Malagnitätsgrad teilweise aber auch die Stadien I und II im Sinne einer adjuvanten Chemotherapie.
Bei der insgesamt also in 9 Fällen indizierten Chemotherapie, die u.a. in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik Tübingen durchgeführt wurde, kam bei 7 Patienten das COPP-Schema zur Anwendung, ein medikamentöser Kombina-

tionsfahrplan von Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison. Einem weiteren Patienten wurde Cyclophosphamid als Monopräparat verabreicht.
Besonderer Erwähnung bedarf ein registrierter 2-jähriger Knabe - erkrankt an einem Burkitt-Lymphom unbekannten Stadiums - der gemäß dem Protokoll I nach Riehm behandelt wurde, nachdem eine palliative Tumortonsillektomie vorgenommen worden war. Diese Therapie nach Riehm - von der Kinderklinik Tübingen durchgeführt - bestand aus 2 Behandlungsphasen, die zusammengenommen eine Zeit von 8 Wochen Intensivtherapie beanspruchten: 1. Anfangs Verabreichung von Prednison, Vincristin, Daunoblastin und Asparaginase; 2. nach 4 Wochen Übergang auf Cyclophosphamid, Cytarabin, Methotrexat und 6-Mercaptopurin. Zwischen beiden Phasen des Riehm-Schemas wurden Tonsillenregion und homolaterale Halsgefäßscheide bis zu einer Dosis von 24 Gy bestrahlt (gehört nicht zum Riehm-Schema), während der zweiten Phase fand außerdem eine Bestrahlung des Schädels bis 15 Gy statt (Anzeichen einer Meningeosis sarcomatosa lagen nicht vor). Das Kind überlebte einen Beobachtungszeitraum von 17 Monaten und galt danach als zensiert.
Grundsätzlich bezog die Strahlentherapie bei Stadium IV die Stellung einer adjuvanten Therapie, die lediglich gegen intensiv befallene und leicht zugängliche Lymphknotenstationen eingesetzt wurde. Andererseits war die Chemotherapie bei Stadium I und II als adjuvante Therapie zu betrachten, die bei Bestrahlung der befallenen Lymphknotengebiete noch zusätzlich angewandt wurde.
Von den beiden doppelseitig befallenen Non-Hodgkin-Patienten wurde einer beidseits tonsillektomiert und in den Tonsillenregionen radiotherapiert, der andere in den Tonsillenregionen und beiden Halsseiten radiotherapiert.

Tab.49 zeigt die aus Tab.48a entnommenen Quoten prognostisch relevanter Daten abhängig von der durchgeführten Therapieform. Danach bestand zwischen den verschiedenen Therapieformen kein signifikanter Unterschied, mitbedingt wiederum durch geringe Fallzahlen.

	Rezidive								Persistenz		Rezidivfrei	
	Lokal		Lymphknoten zervikal		Lymphkn. axillär, mediastinal, iliakal		Generalisierung (Leber, Knochen)					
Rad.-Th. n= 8	1	12,5%	1	12,5%	-	-	-	-	1	12,5%	5 x)	62,5%
OP.+Rad.-Th. n=12	2	17%	1	8%	-	-	1	8%	2	17%	6	50%
OP.+Rad.-Th. +Ch.Th. n=6	-	-	-	-	1	17%	1	17%	-	-	4 xx)	66%
Rad.-Th.+ Ch.Th. n= 2	-	-	-	-	1	50%	-	-	1	50%	-	-
OP.+Chemo-Th. n= 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	100%
n=29	3	10%	2	7%	2	7%	2	7%	4	14%	16	55%

Tab.49 : Absolute und relative Häufigkeiten prognostisch relevanter Daten bezogen auf die Besetzungszahl der Therapieform von 28 Non-Hodgkin-Lymphomen und einem **Hodgkin-Lymphom** x)
xx):siehe Tab.48

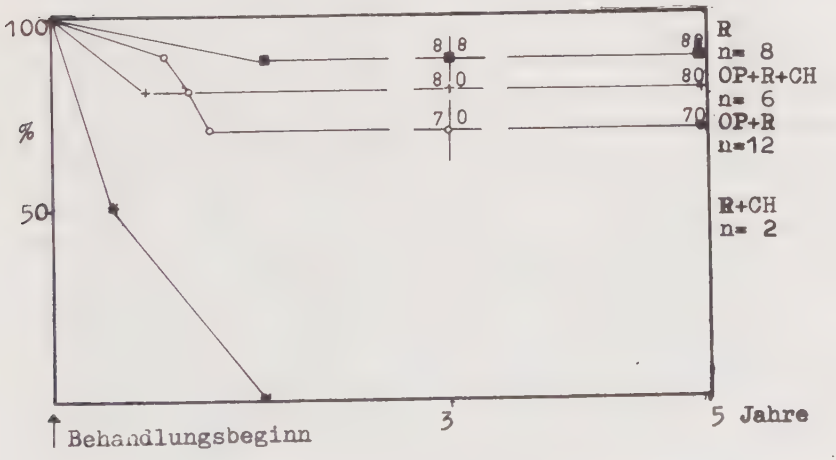


Abb.48 : Überlebenskurven für (Non-)Hodgkin-Lymphome abhängig von der angewandten Therapierichtung

Abb.48 demonstriert die Überlebenskurven maligner Lymphome (einschließlich dem solitär erhobenen M. Hodgkin) abhängig vom eingeschlagenen Therapieweg. Dabei muß die fast in allen Gruppen niedrige Fallzahl mit folglich geringerer Aussagekraft beachtet werden. Auch die unterschiedlich großen Stadiumsanteile müssen berücksichtigt werden (Tab.48); jedoch konnten wegen zu geringer Patientenzahlen keine Kurven abhängig vom Stadium berechnet werden, um eine bessere Vergleichsbasis zu schaffen. Die 3- bzw. 5-Jahresüberlebensraten fielen mit 88% für die radiotherapierten, mit 70% für die kombiniert operierten und radiotherapierten und 80% für die kombiniert operierten, radio- und chemotherapierten Patienten insgesamt hoch aus. Aufgrund geringer Fallzahlen war hier aber weder ein signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf zu erwarten noch zu verifizieren:

Vergleich von	mit	Prüfgröße Logrank-Test	Quantil $\chi^2_{0,95;1}$ =
OP+R	R	1,34	
OP+R+CH	R	0,30	
R+CH	R	6,87	3,84
R+CH	OP+R	3,76	
R+CH	OP+R+CH	3,55	

Für die kombinierte Radio-/Chemotherapie, welche nach 19 Monaten keine Überlebenden mehr vorwies, ergab sich gegenüber Radiomonotherapie ein signifikant unterschiedlicher Kurvenverlauf. Gegenüber kombiniert operativ/radiologischem und operativ/radiologisch /chemotherapeutischem Vorgehen zeigte sich ein derartiger Signifikanznachweis nicht.
Es muß berücksichtigt werden, daß die radio-/chemotherapeutisch behandelten Patienten ausschließlich den Stadien III und IV angehörten (Tab.48), und somit in dieser Gruppe ungünstigere Voraussetzungen bestanden als bei den übrigen Gruppen.

2.6.3.2 Diskussion

Grundsatzbemerkungen

Ein bedeutender Mißstand sind - wie schon mehrfach angedeutet - relativ kleine Patientengruppen, mit denen auch im Schrifttum mehrheitlich gearbeitet wird; dafür ursächlich ist wohl eine insgesamt in der Bevölkerung eher geringe Morbidität an begrenzten Lymphogranulomatosen und Non-Hodgkin-Tumoren. Ein zusätzliches Herausfiltrieren lokalisierter maligner Lymphome mit Tonsillenbefall bedeutet unvermeidbare Probleme in der statistischen Beweisführung (OEKEN et al.1960). Um die eigenen Meßwerte auf Literaturebene orientierend vergleichen zu können, mußte des öfteren auf Studien zurückgegriffen werden, welche die Erkrankungen nicht tonsillenspezifisch betrachten, sondern maligne Lymphome im HNO-Bereich zusammenfassen oder diese sogar unabhängig vom Entstehungsort im Organismus sehen. Die Frage nach dem exakten Entstehungsort scheint lt. KUHN et al.1980 wenigstens bei M.Hodgkin des Waldeyerrings von spekulativem Interesse zu sein, weil dadurch die Therapieart nicht grundsätzlich beeinflußt wird. Trotzdem ergibt sich die Problematik der Organspezifität (SCANLON et al.1967).

Die Therapieempfehlungen für Tonsillensarkome sind in der Literatur ebenso verwirrend wie diejenigen für -Karzinome (WEY 1968). Auf alle Fälle ist ein exaktes clinical Staging Minimalforderung zur Therapieplanung (HOHL 1974, JELLIFFE et al.1974, MUSSHOFF 1974). Die Auswertung von Ergebnissen verschiedener Therapiearten unter den Autoren gestaltet sich als schwierig nicht zuletzt dadurch, daß klinische Staging-Prozeduren zeitlichem Wandel unterworfen sind, keine einheitlichen Erkrankungsstadien- und Histologie-Definitionen bestehen sowie Histologietyp, Stadium und Therapieumfang variieren (HOPPE et al. 1978). Mangels Ähnlichkeit in Ausbreitung und klinischem Verhalten existieren auch nach FULLER et al.1962 bei Sarkomen differente Therapieansichten. Schon 1960 stellt MÜNDNICH fest: "Trotz bester Absichten muß eine Darstellung der Therapiewahl, die als Ergebnis eines Referates zu fordern wäre, subjektiv bleiben. Sie kann nicht allgemein befriedigen, da nicht jeder Ansicht Raum geboten werden kann und dazu mit Recht oder Unrecht die Erfahrungen des Lesers durch die bisherigen Ausfüh-

rungen nicht in allen Fällen beeinflußt werden können". Für jeden Patienten die Therapiemethode mit der größten Heilungschance und dem geringsten Risiko auszuwählen, dazu bedarf es lt. JELLIFFE et al.1974 in Zukunft kontrollierter prospektiver klinischer Studien. Je frühzeitiger die Patienten behandelt werden, desto besser sprechen sie an (MOLANDER et al.1965). Auf Literaturebene wird gesteigerter Wert auf Teamarbeit hinsichtlich Therapieplanung zwischen Otolaryngologen, Radiotherapeuten und internistischen Onkologen gelegt (WEY et al.1978).

Im Folgenden wird versucht, die Therapieindikation wenigstens in groben Zügen herauszuarbeiten, wie sie die Literatur darbietet.

Radiotherapie - Indikation (Erg.vgl.S.346-350)

Wegen einer relativ deutlichen Radiosensibilität, welche den meisten mesenchymalen Geschwülsten nachgesagt wird, gilt allein schon deshalb die Strahlentherapie als conditio sine qua non (DIETZ et al.1979, ENNUYER et al.1972, HALAMA 1971, JANKOVIC 1970, MOLANDER et al.1965, MÜNDNICH 1960, MUSSHOFF 1974, NAUMANN bei KUP et al.1972, RUBES et al.1974, SHANMUGHAM 1978, TALUKDER 1972, TSYGANKIN 1971, ZANGE 1960), aber auch wegen deren zweifellosem Disseminationstrend (ENNUYER et al.1972, FULLER et al.1962). Therapeutisch steht nach Meinung weiterer Studien die Strahlentherapie an erster Stelle; andere Maßnahmen (Op, Chemotherapie) müssen stets durch sie ergänzt werden (LINTNER et al.1967). Bei malignen Lymphomen (m.L.) im Bereich des Waldeyerrings bzw. der Zervikallymphknoten muß lt. ENNUYER et al.1972 die Radiotherapie dringend durchgeführt werden, da sie weder ersetzt noch verzögert werden kann mit anderen Methoden wie z.B. der Chemotherapie. Ebenso sind bei malignen Lymphomen nicht selten größere Körperareale zu therapieren (polyzentrische Erkrankungsnatur), was wiederum die Radiatio wegen relativ guter Verträglichkeit begünstigt (DUBOIS et al.1974, WERF-MESSING 1968).

Doch therapeutische Betrachtungen hängen im Schrifttum auch von Erkrankungsausdehnung und vom Histologietyp ab. Während bei M.Hodgkin Radiomonotherapie von Stadium I bis IIIA (Ann Arbor- bzw. Rye-Klassifikation) ausreicht (JELLIFFE et al.1974), und erst ab Stadium IIIB auf Chemotherapeutika (mit allenfalls pal-

liativer Radiatio) zurückgegriffen wird, gestalten sich die Verhältnisse bei Non-Hodgkin-Lymphomen etwas uneinheitlich: Bisweilen wird in allen Stadien mit Kurativabsichten bestrahlt (HALAMA 1971); mitunter stellt die Radiatio nur im Stadium I (Geschehen auf eine einzelne Lymphknotengruppe oder einen einzelnen Herd begrenzt) und II (Involvierung von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells) eine effektive und anerkannte Maßnahme dar (NELIS et al.1969, ROLANDER et al.1965), im Stadium III (Befall lymphatischer Strukturen auf beiden Seiten des Zwerchfells) wird dann die Radiatio entweder solitär eingesetzt oder mit Chemotherapie kombiniert - speziell wenn systemische Symptome vorhanden sind (IIIB) -, im Stadium IV (disseminierter Organbefall) wird die Chemotherapie zur wichtigsten Behandlungsart und die Radiotherapie dient nurmehr Palliativzwecken (Kontrolle von Schmerzen und anderen lokalisierten Symptomen) (DÜHMKE 1976, LARSEN et al.1972, WANG 1969). Für manche Studien gilt dagegen im Stadium III und IV die Radiotherapie (total-nodal) gegenüber systemischer Chemotherapie (mit oder ohne Palliativbestrahlung) als Alternativmaßnahme (FULLER et al.1962, JELLIFFE et al.1974, JOHNSON 1974). Doch bereits in den Stadien I und II findet die Chemotherapie - wenn auch nur sporadisch - zusätzlich zur Bestrahlung Anwendung speziell bei extranodaler Organinvasion (HOPPE et al.1972), bei hohem Malignitätsgrad (JELLIFFE et al.1974) oder wenn systemische Symptome auftreten (MOLANDER et al.1965). LIPTON et al.1971 hält jedoch jeglichen Einsatz von Chemotherapie im Stadium I für kontraindiziert. Lt. JELLIFFE et al.1974 macht es die Effizienz moderner Radio- und Chemotherapie mitunter schwierig, die beste Behandlungsmethode für den Individualpatienten auszuwählen. Die Therapieansichten variieren demnach erheblich.

Auch JOHNSON 1974 erachtet die Führungslinien in der Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome als obskur: Die histologische Klassifikation bleibt vorerst in einem Stadium des Flusses, Staging-Prozeduren sind weniger zuverlässig als bei Morbus Hodgkin, anatomische Ausbreitungsorte sind nicht vorhersagbar, und es existiert eine extrem breit gefächerte Varianz im biologischen Verhalten.

Nebenbei hält ABDELKAFI et al.1980 auch beim embryonalen Rhabdomyosarkom (das ja nicht zu den malignen Lymphomen zählt) die Radiatio neben der Chemotherapie und Operation für unumgänglich.

Die Bestrahlungsausdehnung ist indessen nur für M.Hodgkin-Patienten stadienabhängig fahrplanmäßig festgelegt: Stadium I und II oberes Mantelfeld, Stadium III zusätzlich umgekehrtes Y-Feld (total nodal).

Was die Ausdehnung der Strahlenbehandlung der malignen Lymphome angeht, existieren im Schrifttum 2 verschiedene Ansichten (FULLER et al.1962):

1. Danach gelten m.L. im Ursprung als multizentrisch, sodaß die Radiatio - lokal angesetzt - nur dazu dient, eine vorübergehende Remission des Lokaltumors zu erzielen unter Therapiewiederholung falls nötig (Involved-field-Radiatio);
2. hier wird die Radiotherapie in bestimmtten anatomischen Regionen gefordert, um ein erneutes Wiedererkranken zu verhindern (Extended-field- bzw. "prophylaktische" Radiatio).

Logische Schlußfolgerung aus Punkt 2 ist demnach, die an den Primärtumor angrenzenden Lymphregionen "prophylaktisch" (d.h. elektiv) zu bestrahlen in der Hoffnung, daß dies zu längeren Remissionsphasen beiträgt. Auf lokalisierte Waldeyerring-Lymphome abgehoben bedeutet dies, außer dem Primärtumor mindestens beide Halsseiten in ihrer Gesamtheit (bis zur oberen Thoraxapertur), selbst wenn sich im Zervikalbereich keine Erkrankung nachweisen lassen sollte ("kleine Lösung") oder sämtliche supradiaphragmalen LK-Gruppen ("große Lösung": oberes Mantelfeld) routinemäßig mitzubestrahlen.

Insgesamt hat sich bei m.L. das "prophylaktische" Therapiekonzept mehrheitlich durchgesetzt. Dabei unterscheiden sich jedoch die Verfahrensweisen zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Für M.Hodgkin ist die Bestrahlungsausdehnung entsprechend der "großen Lösung" stadiumabhängig nahezu fahrplanmäßig festgelegt: Stadium I+II oberes Mantelfeld, Stadium III zusätzlich umgekehrtes Y-Feld (total-nodal-Bestrahlung) (JOHNSON 1974, LANDBERG 1974, NELIS et al.1969; bei MUSSHOFF et al.1974 im Stadium I+II wegen unsicherer klinischer Stadiumbestimmung Einschluß paraaortaler LK des Abdomens und der Milz, falls noch nicht splenektomiert worden ist). Doch es gibt auch

Autoren, die Hodgkin-Lymphome des Waldeyerrings als gesonderte Erkrankungsentität betrachten und die "kleine Lösung" vorziehen (WANG 1969). Lt. JOHNSON 1974 hat sich das therapeutische Konzept der prophylaktischen Radiatio bei M.Hodgkin prognostisch bewährt.

Hingegen hat sich bei Non-Hodgkin-Lymphomen an prophylaktischer Radiatio überwiegend die "kleine Lösung" der Extended-field-Radiatio etabliert. (BOHNDORF 1972, DANCOT et al.1958, DUBOIS et al.1974, ENNUYER et al.1972, FULLER et al.1962, HOHL 1974, HOPPE et al.1978, JOHNSON 1974, LIPTON et al.1971, MINET 1971, NELIS et al.1969, WANG 1969, WERF-MESSING 1968, WONG et al.1975).

Nur wenige Studien lassen bei zervikalem Nicht-Befallensein die Halsbestrahlung außer Acht und verlassen sich auf die Involved-field-Radiatio (z.B.HALAMA 1971, MUSSHOFF 1974, TALUKDER 1972. Interessant sind - allerdings nur M.Hodgkin betreffend - die Ausführungen von Papillon 1974, wonach der Lymphographie - einem Hilfsmittel zur klinischen Stadiumseinteilung - aufgrund geringer Strahlenapplikation (Phosphor 32) eine gewisse Bedeutung hinsichtlich prophylaktischer Radiatio beigemessen wird.

Welche Begründung gibt es nun aber dafür, daß bei Non-Hodgkin-Lymphomen von einer "großen Lösung" der Elektivradiatio weitgehend abgesehen wird? Lt. HOPPE et al.1978 weisen Non-Hodgkin-Lymphome eine sehr niedrige Inzidenz initialen Befallenseins oder späterer Involvierung des Mediastinums auf; so kann das Mediastinum üblicherweise abgedeckt werden, wenn es klinisch nicht involviert ist. (Ein solch modifiziertes supramediastinales Mantelfeld wird übrigens in der Literatur als "Minimantel" definiert). Geringer therapeutischer Nutzen ist nach Meinung anderer Autoren der Grund dafür, warum bei Non-Hodgkin-Tumoren das Mediastinum nicht mitbestrahlt wird (DUBOIS et al.1974, ENNUYER et al.1972, WERF-MESSING 1968 weitet dies auf den Abdominalbereich aus).

Eine über den Zervikalbereich hinausgehende Ausdehnung der Bestrahlungsfelder wäre demnach bei Waldeyerring-Non-Hodgkin-Lymphomen allenfalls erst ab Stadium II unter kurativen Gesichtspunkten indiziert (oberes Mantelfeld, sofern außerhalb

des HNO-Gebietes supradiaphragmale Herde bestehen, zusätzlich umgekehrtes Y-Feld ab Stadium III) (DÖHMKE 1976, JOHNSON 1974, WERF-MESSING 1974). Im Stadium I steht FULLER et al.1962 nur dann zur prophylaktischen Mediastinalbestrahlung, wenn der untere Halsbereich bzw. die fossa supraclavicularis involviert ist. Das Risiko der Thoraxmetastasierung schätzt jedoch ENNUYER et al.1973 selbst bei kaudaler Zervikaladenopathie als gering ein. Je ausgedehnter die Radiotherapie angesetzt wird, desto mehr ist nach FULLER et al.1962 der bestehende Allgemeinzustand des Patienten ausschlaggebend. All dies spiegelt die relative Unsicherheit wieder, welche beim Bestrahlungsumfang lokalisierter Non-Hodgkin-Lymphome herrscht; und dies stellt die Folge des Mangels an Definition der Natur dieser Erkrankungen dar (JOHNSON 1974).

Hinsichtlich des Bestrahlungsumfanges am Primärtumor läßt sich ebenfalls einiges Grundlegende sagen. Maligne Lymphome des Waldeyerrings müssen als gesonderte Tumorentität betrachtet werden; sie neigen zu submuköser Ausbreitung mit schlecht begrenzten Rändern und involvieren oft multiple angrenzende Areale; deshalb ist es wichtig, den gesamten Waldeyerring homogen zu bestrahlen, darüberhinaus ist aber eine Ausdehnung auf Schädelbasis, Naso- und Oropharynx, Mundhöhle, präauriculäre, submandibuläre, submentale, retropharyngeale und evtl. occipitale und postaurikuläre LK vonnöten (DUBOIS et al.1974, FLETCHER et al.1967, HALAMA 1971, HOPPE et al.1978, KUHN et al.1980, MINET 1971).

An Bestrahlungsqualitäten hat die Supervolttherapie mit Telekobalt, Betatron oder Linac den absoluten Vorzug (ENNUYER et al.1972, HALAMA 19071, HOPPE et al.1978, KUHN et al.1980, LANDBERG 1974, RUBES et al.1974, SCHREYER et al.1969, SHANMUGHAM 1978). Selten gelangt Telecäsium 137 zum Einsatz (HALAMA 1971, MINET 1971 - ausschließlich am Fuß der Carotisketten), welches lt. HALAMA 1971 die gleichen Indikationen hat wie Telekobalt 60. Supervoltage genießt den Ruf der besseren Verträglichkeit (Haut, Knochen, hämatopoetisches System) und so werden höhere Dosen applizierbarer als mit Orthovolttechniken (FULLER et al. 1962, KAPLAN bei LIPTON et al.1971, MOLANDER et al.1965, MUSSHOFF et al.1974, WANG 1969). Allerdings haben schnelle Elektro-

nen bei der Primärtumorbestrahlung den Nachteil, daß ein Dosisschatten hinter der Mandibel und eine ebenso wenig abschätzbare Dosisspitze hinter der Luftschicht des Pharynx zu befürchten sind (HALAMA 1971). Die lokale Applikation radioaktiver Isotopen ist von Supervolttechniken in den Hintergrund gedrängt worden (HALAMA 1971). Die Isotopen-Radiatio birgt in sich erhebliche und besonders zahlreiche Gefahren: Osteomyelitis der Mandibula, entzündliche Komplikationen, inhomogene Gewebsdurchstrahlung (KUP et al.1972, HALAMA 1971, MÜNDNICH 1960).

Der Applikationsmodus ist überwiegend klassisch fraktioniert (wie in der vorliegenden Studie). Seltener wird ein split-course-Verfahren bevorzugt (LANDBERG 1974), welches anscheinend ernsthafte Reaktionen des gesunden Gewebes abschwächen und Spätkomplikationen eliminieren soll (JOHNSON 1974).

An Bestrahlungstechniken im Primärläsions- und Regionärgebiet kommt mehrheitlich die zweier parallel opponierender Felder zum Einsatz, entweder als Großfelder beide Gebiete umfassend oder als kleinere Felder auf beide Gebiete getrennt gerichtet (FLETCHER et al.1967, HOPPE et al.1978, KUHN et al. 1980, LINTNER et al.1967, MINET 1971, WANG 1969). Alternativ wendet HALAMA 1971 im Regionärbereich u.a. auch Tangentialfelder (bestimmte Einfallswinkel mit antero-posteriorem Strahlengang) an, welche Myelon und Lungenspitzen schonen sollen. Die Dosisverteilung ist meist bilateral gleich (1:1).

Alles in allem hat sich die Bestrahlungstechnik natürlich nach der Tumorausbreitung zu richten (LINTNER et al.1967).

Aufgrund der Vielfalt an Bestrahlungstechniken und anatomischen Gegebenheiten lassen Dosisangaben zwar nicht ohne weiteres auf die tatsächlich wirksame Effektivdosis schließen, trotzdem seien folgende Ausführungen gemacht: Als Einzeldosen (ED) sind ca 2 Gy täglich und (7,5-) 10 Gy wöchentlich anzusteuern (auch FULLER et al.1962, KUHN et al.1980, WONG et al.1975). Das entspricht vorliegender Studie.

Zur Sterilisation sarkomatöser Prozesse sind etwas niedrigere Dosen nötig als für Karzinome im Tonsillengebiet (ENNUYER et al.1972). Dies wird auch in übersicht 83 beim Vergleich mit den übersichten 62 (S.265) und 77 (S.321) für den Primärtumor- und Regionärbereich deutlich. Eine umgekehrte Proportionalität zwi-

übersicht 83

Wirksame radiotherapeutische Dosis		Sta-dium	Dosis Angaben in Gy					
			Ann-Arbor 1	Ann-Arbor 2	Rye 1	Rye 2	sonstige 1	sonstige 2
DANCOT et al.	1957						40 - 60	
DUBOIS et al.	1974				)=60			
DÜHMKE	1976*	I-III	40	40				
ENNUYER et al.	1972&	I-III			45 - 50			
ERBE et al.	1974*				)=40			
FULLER et al.	1962*	M.Hodgkin			:30-40	30		
		Lymphosarkom			:30-40	30		
		Retikulosark			: 50	30		
HALAMA	1971						40 - 50	
HESS et al.	1974*				)30			
HOHL	1974*				30 - 40			
JANKOVIC	1970"						)=30 - 40	
JOHNSON	1974*	M.Hodgkin			:)35	)35		
KUHN et al.	1980		40 - 46					
LANDBERG	1974*				40			
LIPTON et al.	1971*	I			)=35			
MINET	1971				45	45		
MOLANDER et al.	1965*						30 - 40	
NELIS et al.	1969+				45	45		
PAPILLON	1974*				)35	30		
SCHREYER et al.	1969						40 - 50	
SHANMUGHAM	1978						45 - 50	
WANG	1969§						45 - 50	
WERF-MESSING	1974*				40 - 50			
WONG et al.	1975+				40-65			

Zeichenerklärung:
1 = Dosis am Primärtumor 2 = Dosis am Regionärgebiet
" = otolaryngologische Sarkome § = m.L. des Waldeyerrings
+ = m.L. des Kopf-Hals-Bereichs
* = m.L.allgemein, nicht tonsillenspezifisch
& = m.L. der oberen aerodigestiven Wege

schen der Häufigkeit lokoregionärer Rezidive und der Gesamt-Herddosis (Gesamt-HD) ist feststellbar (DANCOT et al.1958, DUBOIS et al.1974, ERBE et al.1974, LIPTON et al.1971, WERF-MESSING 1974). In übersicht 83 scheint eine HD von 30 Gy Minimalforderung zu sein; ERBE et al.1974, der ebenfalls eine umfassende Literaturübersicht darlegt, hält 40 Gy für die Minimaldosis (auch WERF-MESSING 1968). Lt. ERBE et al.1974 ist es jedoch zweifelhaft, ob höhere Dosen als 50 Gy die Ergebnisse verbessern. HOPPE et al.1971 bestrahlt klinisch involvierte Stellen mit 44-50 Gy, klinisch unbeteiligte mit 40-44 Gy. Der Bereich zwischen 40 und 50 Gy entspricht auch der in vorliegender Studie verabreichten HD.

Regionäre Areale erfahren bisweilen niedrigere Dosen als die Primärläsion (übersicht 83). Die Strahlensensibilität wird mitunter histologieabhängig gesehen (FULLER et al.1962, HOHL 1974, indem die große Klasse der Retikulosarkome (Bezeichnung - wie bereits erwähnt - etwas veraltet) als besonders strahlenresistent gilt (übersicht 83). Was die HD angeht, sieht HALAMA 1971 die Strahlentoleranz des Tumorbetts und des Organismus vorrangig vor einer gegebenenfalls eingeplanten Gesamt-HD.

Die Dosis ist selbstverständlich zu überwachen, damit sich - so ENNUYER et al.1972 - nekrotische Komplikationen vermeiden lassen, welche sich nicht rechtfertigen ließen angesichts der Radiosensibilität des malignen Lymphoms; ebenso können dadurch Myelitisrisiken umgangen werden.

Neben der schon bei Karzinomen erwähnten Palette radiotherapeutischer Komplikationen ist infolge einer evtl. großflächig durchgeführten Bestrahlung (Mantelfeld etc.) auf die Thrombozyten- und Leukozytenzahl zu achten, wobei Werte unter 75000 bzw. 1500 pro Kubikmillimeter als Unterbrechungsindikation zu werten sind (MOLANDER et al.1965). Gegen Schwindel und Erbrechen hat sich bei MOLANDER et al.1965 die Gabe von Pyridoxin 50 mg 1 h vor Therapiebeginn bewährt.

Operation - Indikation (Erg.vgl.S.345-350)

Wohl wegen des multizentrischen Charakters und der Strahlensensibilität besetzt die Chirurgie nur eine Minimalfunktion bei der Therapie maligner Lymphome (auch LARSEN et al.1972, WEY 1973). Die lokalisierte Erkrankung stellt auch die einzige Krankheitsform dar, bei der die Chirurgie eine echte therapeutische Rolle übernehmen kann (LARSEN et al.1972, LINTNER et al.1967, RUBES et al.1974).

Entgegen der Verfahrensweise von MOLANDER et al.1965 sind dabei radikale Operationsformen (Blockresektion, radikale ND, Monoblockoperation) nach HALAMA 1971 ganz in den Hintergrund getreten bzw. sogar fehl am Platze, da die Radiosensibilität maligner Lymphome dies nicht rechtfertige. Begrenzten Eingriffen wie der (Tumor-)TE oder der Exstirpation einzelner Lymphknoten(-gruppen) wird daher in bescheidenem Rahmen relativ mehr Bedeutung beigemessen. Schon bei etwas ausgedehnterem Lokalbe-

fund des Primärherdes haben derart begrenzte Eingriffe allerdings keine kurative Bedeutung mehr, sondern eine palliative oder die einer Biopsie (LINTNER et al.1967, HALAMA 1971).

Die Durchführung einer (Tumor-)TE bzw. die Lymphknotenbiopsie ist für die Gewinnung möglichst repräsentativen Tumor-Gewebes zur histopathologischen Diagnoseerstellung gegenüber einer simplen Stechbiopsie nach LARSEN et al.1972 zu befürworten, da die Feststellung eines malignen Lymphoms und schon gar dessen Typisierung dem Pathologen einiges an Urteilsvermögen abverlangt und die Stechbiopsie einerseits oft zu wenig Material liefert, sie andererseits das Gewebe mechanisch so schädigen kann, daß es undifferenzierten Karzinomzellverbänden ähnelt. Auch HALAMA 1971 betont anwachsende Chancen einer sicheren histologischen Diagnosestellung mit Teilabtragungsproben von Tumormassen gegenüber einer kleinen PE. Bei erhaltener Tonsillenmobilität wird die (Tumor-)TE von HUBER et al.1969 für nicht gefährlicher gehalten als die einfache Biopsie, teilweise sogar für weniger belastend. Allerdings kann selten bei sehr fortgeschrittenen malignen Lymphomen schon die Blutgerinnung derart beeinträchtigt sein, daß sich wegen drohender Blutungsgefahr im Mund-Rachen-Raum jeglicher chirurgische Eingriff verbietet, der die Grenzen einer Biopsie übersteigt (SCHMIDT-BÄUMLER 1974). Auch WEY 1968 diskutiert die Bedeutung operativer Eingriffe ohne schlüssiges Resultat; interessanterweise werden hier auf Literaturebene monooperativ Geheilte erwähnt.

Aber schon BINGOLD erkennt 1938, daß Operativmaßnahmen stets mit Bestrahlung kombiniert werden sollten (auch HALAMA 1971). Diesen Standpunkt vertreten des weiteren MOLANDER et al.1965 und MÜNDNICH 1960, wobei ersterer die postoperative Radiatio befürwortet, letzterer die präoperative.

Beim embryonalen Rhabdomyosarkom ist lt. ABDELKAFI et al. 1980 eine kombiniert chirurgisch-radiologisch-chemotherapeutische Haltung einzunehmen.

Chemotherapie - Indikation (Erg.vgl.S.345-347,349-350)

Die Chemotherapie erweist sich nach RUBES et al.1974 bei Tonsillensarkomen ebenfalls als brauchbar, obwohl Chemo- und Immuntherapie von ENNUYER et al.1972 lediglich als zusätzliche Maßnahmen angesehen werden.

Bei malignen Lymphomen (m.L.) gilt weitläufig im Stadium IV (Ann Arbor bzw. Rye) die (kombinierte) Chemotherapie mit und ohne Bestrahlung als Therapie der Wahl (DÜHMKE 1976, JELLIFFE et al.1974, HOPPE et al.1978, LANDBERG 1974 -"fortgeschrittene Erkrankung", MUSSHOFF et al.1974), wobei die Radiatio nur Palliativziele hat (HOHL 1974). JOHNSON 1974 setzt die kombinierte Chemotherapie auf Fälle an, die mit alleiniger Radiatio "ein signifikantes Risiko extranodaler Fehlschläge beinhalten".

Einige Autoren weiten jedoch die Chemotherapieindikation aus. Lt. JELLIFFE et al.1974 erweist sich im Stadium III bei M.Hodgkin die kombinierte zytotoxische Therapie verglichen mit der total-nodal-Radiatio bei systemischer Manifestation als die effektivere Maßnahme, hingegen als gleichwertige, solange keine extranodale Invasion evident ist. MOLANDER et al.1965 hält generell beim m.L. die Chemotherapie dann als adjuvante Maßnahme angebracht, wenn systemische Symptome (Schwitzen, Unwohlsein, generalisierter Pruritus...) auftreten. Ab und zu kommt in relativ niedrigen Stadien die zytotoxische Therapie zum Einsatz (z.B. auch HOPPE et al.1978 - im Stadium II). Selbst wenn die Radiatio zu einer weiteren Verbesserung der Ergebnisse beigetragen hat, verbleibt lt. MUSSHOFF et al.1974 bei M.Hodgkin auch in niedrigen Stadien (Stadium II) eine Patientengruppe, die mit Radiotherapie allein nicht kontrollierbar ist und aufgrund einer Streuneigung frühzeitige Chemotherapie benötigt. NELIS hält die Chemotherapie als kombinierte Therapie mit Radiatio bei lokalisierten m.L. für unbrauchbar, jedoch nur, solange noch keine systemischen Symptome vorliegen.

Lt. JELLIFFE et al.1974 wachsen m.L. mit hohem Malignitätsgrad so schnell, daß der Einsatz von Chemotherapeutika hier schon bei niedrigen Stadien indiziert sein kann (besonders bei jungen Leuten unter 20 Jahren), was teilweise dem eigenen Vorgehen entspricht.

MÜNDNICH 1960 und WEY 1968 sehen das zytostatische Indikationsfeld - wenn überhaupt - erst bei Erschöpfung anderer Therapiearten wie Operation und Bestrahlung.

An Applikationsverfahren hat das Prinzip der zyklischen Polychemotherapie den absoluten Vorzug, um die Nebenwirkungen der Zytostatika möglichst gering zu halten. Wie bei der Lymphogra-

nulomatose hat sich auch bei den übrigen m.L. besonders das COPP- bzw. MOPP-Schema etabliert (DÜHMKE 1976, JELLIFFE et al. 1974, JOHNSON 1974, MACGILLIVRAY et al.1978), wobei Prednison auf das Knochenmark eine Schutzfunktion ausüben und vor Nebenwirkungen der Zytostatika bewahren soll (JELLIFFE et al.1974, MOLANDER et al.1965). Solange m.L. mit niedrigem Malignitätsgrad vorliegen, können nach JELLIFFE et al.1974 langsam fortschreitende Erkrankungsformen alternativ mit einem einzelnen zytostatischen Agens behandelt werden (z.B. Chlorambucil), sich schnell ausdehnende (mit evtl. noch extranodalem Befall) bedürfen jedoch einer Polychemotherapie. Nach fehlgeschlagener Standardkombinationstherapie wird mitunter Adriamycin, Zytosinarabinosid u.a. versuchsweise appliziert (JELLIFFE et al.1974).

Auf embryonale Rhabdomyosarkome (als Tumorvertreter, der nicht zu den m.L. zählt) setzt ABDELKAFI et al.1980 vorzugsweise Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid (VAC-Schema) an.

Therapieart - Rezidive (Erg.vgl.S.347,350-351)

Zunächst sei noch einmal daran erinnert, daß es für den Kliniker schwierig ist, seine Therapieresultate sarkomatöser Tumoren mit Ergebnissen aus dem Schrifttum zu vergleichen u.a. aufgrund der Histologievielfalt und der damit verbundenen unterschiedlichen Ausbreitungstendenz (auch WEY 1968). Immerhin scheint die Histologie ganz wesentlich an der Rezidivhäufigkeit beteiligt zu sein (MOLANDER et al.1965).

Im Stadium I bietet die Radiotherapie eine offenbar durchaus akzeptable Heilungschance (übersicht 84). Selbst eine Sekundärradiatio nach erfolgtem Bestrahlungsrezidiv hat noch gute Erfolgsaussichten (LIPTON et al.1971, MUSSHOFF et al.1974). Weniger gut sieht es in höheren Stadien aus.

Ein weiterer halbwegs stichhaltiger Vergleich mit anderen bzw. kombinierten Therapiearten fällt anhand der Angaben über Rezidivhäufigkeiten auf Literaturebene wegen relativ kleiner Gruppenbildungen und weitgehend fehlenden Stadiumsangaben schwer (übersicht 84).

Im Schrifttum diskutieren einige Studien das Problem der Radiotherapieausdehnung bei lokalisierten m.L. am Erfolgsparameter Rezidivfreiheit. Während JELLIFFE et al.1974 bei M.Hodgkin

Übersicht 84

Therapieart / Rezidive		n/ Stad- ium	Rezidive lokal	Rezidive HLK	Rezidive sonst. Areale	Rezidive o.n.A/ insges	Rezidiv- frei
Radiatio							
FULLER et al. (entspr.Rye)	1962	+25 I	2 8%	4 16%			
		+53 II	22 42%				
ENNUYER et al.	1973&	130	---5--4%---		2 2%		
LIPTON et al. (entspr.Rye)	1971*	7 I					7 100%
MUSSHOFF et al.	1974"	157					102 65%
(entspr.Ann-Arbor)	"	15 I					15 100%
	"	66 II					51 77%
	"	68 III					36 53%
	"	8					0 0%
SHANMUGHAM	1978	9					9 100%
WANG	1969§	75			32 43%		
WERF-MESSING	1968&	39 I		4 10%	9 23%		
(entsspr.Rye)		& 5 II			1 20%		
WERF-MESSING	1974"		---6-------		36	42x)	
WONG et al.	1975	27				18 67%	
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	8	1 13%	1 13%			5 63%
Radiatio+Chemotherapie							
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	2			1 50%		0 0%
Radiatio+Vinblastin							
WERF-MESSING	1974"		---5-------		24	29x)	x)p<0,05
TE+Radiatio							
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	12	2 17%	1 8%	1 8%		6 50%
TE+Radiatio+Chemotherapie							
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	5			2 40%		3 60%
Lat.Pharyngot.+ND+Rad.+Chemoth.							
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	1					1 100%
TE+Chemotherapie							
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	1					1 100%

Zeichenerklärung:
§ = m.L. des Waldeyerrings + = m.L. des Kopf-Hals-Bereichs
& = m.L. der oberen aerodigestiven Wege
* = m.L. allgemein, nicht tonsillenspezifisch
" = M.Hodgkin allgemein, nicht tonsillenspezifisch

Keinen Unterschied zwischen Involved-field und Extended-field-Radiatio erkennen kann, hält WANG 1969 letztere für gerechtfertigt, da im Erkrankungsverlauf 25% seiner zervikalen Metastasenträger eine Bestrahlung der unteren Halsregion nötig hatten. Auch DANCOT et al.1958 plädiert für eine Extended-field-Be-

strahlung, die beide Halsseiten umfaßt, da sich bei dieser Technik eine verringerte Inzidenz an LK-Rezidiven am zervikalen Strahlenfeldrand bzw. sogar an Generalisierungen bemerkbar macht. BÜNEMANN bei MUSSHOFF et al.1974 findet keine Randrezidive in der Nachbarschaft prophylaktisch bestrahlter Areale, hingegen solche in den erkrankten Regionen benachbarten Gebieten, was aufzeigt, daß um das eigentlich betroffene Areal herum eine genügend große Zone elektiv mitbestrahlt werden sollte. In der Studie von FULLER et al.1962 tendieren Patienten, die eine elektive Bestrahlung um die erkrankten Gebiete herum zusätzlich erhalten haben, zu längeren Remissionsphasen. JOHNSON 1974 stellt eine besonders hohe Rezidivrate außerhalb bestrahlter Gebiete bei der Involved-field-Technik fest, ebenso HESS et al.1974 in der Nachbarschaft des Primärtumors. Nicht adäquate Bestrahlungsfelder sind auch bei WANG 1969 ein bedeutsames Moment für Fehlschläge bei der Tumorkontrolle. HOPPE et al.1978 setzt sogar versuchsweise die Total-nodal-Radiatio bei Stadium-I- und -II-Patienten ein und sieht eine größere Rezidivfreiheit als bei begrenzteren Bestrahlungsfeldern; allerdings kann er nicht auf genügend Patienten verweisen, um relevante Schlüsse zu ziehen.

Lt. HOPPE et al.1978 ist der Rezidivort je nach Radiationverfahren grundlegend verschieden: Bei begrenzter Feldbestrahlung treten Rezidive bevorzugt in unbehandelten LK auf, während bei Total-nodal-Bestrahlung diese in extralymphatischen Regionen am häufigsten sind.

Vor sogenannten Spätlymphomen jedoch kann lt.WERF-MESSING auch die prophylaktische Radiatio nicht schützen.

Therapieart - Prognose (Erg.vgl.S.351-352)

Ein Vergleich der Prognosen verschiedener Studien gestaltet sich problematisch. 4 hierfür ursächliche Gründe seien stellvertretend genannt:

1. Die Histologievielfalt sarkomatöser Erkrankungen bleibt weitgehend unberücksichigt, obwohl die Histologie mitunter eine prognosemitbestimmende Bedeutung zugesprochen bekommt (JELLIFFE et al.1974, MOLANDER et al.1965);
2. die Prognosen werden nicht auf dieselbe Weise berechnet, sodaß allein schon deshalb eine nur bedingte Vergleichsmöglichkeit auf Literaturebene besteht;
3. prognostische Angaben über 3 bzw. 5 Jahre sind lt. MÜND-

übersicht 85

Therapieart / Prognose		Pat.-zahl n	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent O 3J	O 5J	R 3J	R 5J	O+R 3J	O+R 5J	R+C 3J	R+C 5J	O+R+C 3J	O+R+C 5J	Signifikanz p
			1		2		3		4		5		
BOCKMÜHL et al.	1967	217	20		25		31						
DUBOIS et al.	1974				60								
ENNUYER et al.	1972	361"			§36								
		208			39								
ERBE et al.	1974	165*			27								
HESS et al.	1974	30*			23								
		29*					45						
		16*									6		
		17*											
HOHL	1974	94*			68	63			12				
LIPTON et al.	1971	:			85								
NELIS et al.	1969					90	(geschätzter Wert)						
OEKEN et al.	1960	43				25		28					2/3>0,05
SCHREYER et al.	1969	23			+74	48+							
SKOWRONSKA	1970					48							
TALUKDER	1972					39§							
TSYGANKIN	1971	30			&33								
WONG et al.	1975					38							
ZAK et al.	1980	1									100		
HNO-KLINIK		8			88	88							2/3
TÜBINGEN	1984	12					70	70					2/5
		6									80	80	3/4
		2							0	0			4/5
								2/4 p<0,05				p>0,05	

Zeichenerklärung:
& = 2-Jahres-überlebensrate : = m.L. des Kopf-Hals-Gebiets
+ = rezidivfreie überlebensrate
" = m.L. der oberen aerodigestiven Wege
* = m.L. allgemein, nicht tonsillenspezifisch
§ = Geheiltenrate mit unbestimmter Zeitangabe

NICH 1960 etwas weniger verläßlich als beim Tonsillenkarzinom; längere überwachungszeiten werden von manchen Studien angeraten;

4. die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erkrankung beeinflußt die Prognose mit (HESS et al.1974).

Die übersichten 85+86 sind zudem noch beschränkt aussagekräftig, weil das Erkrankungsstadium unberücksichtigt bleibt. Die meisten Erfolge zeichnen sich (bei ausreichend starken Patientengruppen) nach Radiomonotherapie bzw. kombiniert strahlenchirurgischem Vorgehen ab (übersichten 85+87). Dabei läßt aber letzteres gegenüber alleiniger Bestrahlung keine zusätzlichen prognostisch signifikanten Vorteile erkennen (OEKEN et al.1960, übersicht 87). Der Haupttherapieeffekt scheint demnach bei der Strahlentherapie zu liegen.

übersicht 86

Therapieart / Prognose aufgeschlüsselt nach Op-,Radiotherapieart		Pat.-zahl n	3-bzw 5-Jahresprognose Angaben in Prozent 3 Jahre	5 Jahre	Signifikanz-niveau p
(Tumor-)TE					
PUTSCHKOWSKY bei					
BINGOLD	1938	2"	100+		
WEY	1968	1		100+	
(Tumor-)TE + Radiatio - Orthovolt -					
WULLSTEIN bei					
BINGOLD	1938	1"	100+		
ZANGE	1960	1		100+	
Tumor-TE + Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie -					
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	12	70	70	
Radiatio - Orthovolt -					
SKOWRONSKA	1970			48	
Radiatio - Hochvolt bzw Telecurie -					
HNO-KLINIK TÜBINGEN	1984	8	88	88	
Radiatio - ausschließlich am Befallsgebiet					
ENNUYER et al.	1972	129&		32§	
LANDBERG	1974	42*	- M.Hodgkin -	27 (15 Jahre post therapiam)	
Radiatio - extended field - (beide Halsseiten bzw Nachbar-LK)					
ENNUYER et al.	1972	232&		38§	
LANDBERG	1974	42*	- M.Hodgkin -	69§	
(Tumor-)TE+Radiatio +Chemotherapie					
ZAK et al.	1980	1	100+		

Zeichenerklärung:
" = M.Hodgkin der Tonsille + = Rezidivfreie überlebenszeit
& = m.L. der oberen aerodigestiven Wege
* = m.L. allgemein, nicht tonsillenspezifisch
§ = Geheiltenrate mit unbestimmter Zeitangabe

Therapiekombinationen, an denen Chemotherapie beteiligt ist, stehen in übersicht 85 und 86 auf einer ungünstigen Vergleichsbasis, da hier die Gruppen meist schwach vertreten sind und diese Art der Therapie fast ausschließlich in fortgeschrittenem Stadium zur Anwendung kommt.

Die Radiomonotherapie ist nach Meinung zahlreicher Autoren bei lokalisierter Erkrankung völlig ausreichend (ENNUYER et

Übersicht 87

Therapieart / Prognose -stadiumbezogen-	Pat.-zahl n	Stadium	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent Ann-Arbor 3J	Ann-Arbor 5J	Rye 3J	Rye 5J	sonstige 3J	sonstige 5J	Signifikanz p
Operation									
BOCKMÜHL et al. 1967	2	I						50	
	1	II						0	
	6	III						0	
Radiatio									
BOCKMÜHL et al. 1967		I						33	
		II						26	
		III						32	
		IV						25	
FULLER et al. 1962	:	I			55	45			
	:	II			58	52			
	:	III			27	20			
MOLANDER et al. 1965	*	I	- M. Hodgkin -					38	
	*	I	- Lymphosarkome -					35	
	*	II	- M. Hodgkin -					28	
	*	II	- Lymphosarkome -					25	
	*	III	- M. Hodgkin -					15	
	*	III	- Lymphosarkome -					22	
MUSSHOFF et al. 1974	*	I	100)						
	*	II	81) M.Hodgkin						
	*	III	63)						
NELIS et al. 1969	:	I+II	65 (vor 1963)						
	:	I+II	90 (für die Zukunft geschätzter Wert)						
SCHREYER et al. 1969	7	III					100+	57+	
WANG 1969	24′	I						79	
	23′	II						48	
	13′	III					8		
YASUKOCHI et al.1974	:	I						84	
	:	II						53	
	:	III						31	
	:	IVA						10	
	:	IVB						0	
Operation + Radiatio									
BOCKMÜHL et al. 1967		I						48	
		II						28	
		III						21	
		IV						31	
MOLANDER et al. 1965	12*	I	- M. Hodgkin -					67	
	42*	I	- Lymphosarkome -					62	

Zeichenerklärung:
′ = m.L. des Waldeyerrings : = maligne Kopf-Hals-Lymphome
+ = rezidivfreie Überlebensrate
* = m.L. allgemein, nicht tonsillenspezifisch

al.1973, HALAMA 1971, JOHNSON 1974, OEKEN et al.1960) und bietet gute Überlebenschancen (JELLIFFE et al.1974, LIPTON et al.1971, SCHREYER et al.1969, SHANMUGHAM 1978, WANG 1968, WERF-MESSING 1968, WEY 1973), zumal wenn sich auf Anhieb eine Vollremission erzielen läßt (MUSSHOFF et al.1974). Radiologi-

scherseits sind lt. NELIS et al.1969 die Techniken effizienter geworden aufgrund eines sich verbessernden Verständnisses des Erkrankungscharakters der m.L. (übersicht 87). Die Studien von DANCOT et al.1958, ENNUYER et al.1973 und HOHL 1974 schildern post radiotherapiam in ansprechenden überlebensraten echte Langzeitüberlebende (rezidivfrei) bis zu 40 Jahren. Eine derartige permanente Heilung wurde früher lt. PAPILLON et al.1974 für unmöglich gehalten. Lt. SCHREYER et al.1969 haben Tonsillensarkome aufgrund ihrer höheren Strahlensensibilität bessere Aussichten auf eine Dauerheilung als -karzinome. Allerdings hinken lt. JOHNSON 1974 Behandlungsergebnisverbesserungen durch Radiotherapie von Non-Hodgkin-Lymphomen denjenigen von Hodgkin-Lymphomen etwas hinterher aufgrund eines immer noch mangelhaften Verständnisses der Krankheitsnatur. Dennoch plädiert BOCKMÜHL et al.1967 für die Kombination mit der Operation, gestützt auf einen leichten, statistisch nicht signifikant untermauerten Vorteil (übersicht 85). Auch HESS et al.1974 erklärt Operation in Verbindung mit Bestrahlung zur geeignesten Therapieform.

Nach JELLIFFE et al.1974 ist eine dramatische Wandlung in Radio- und Chemotherapie ursächlich dafür, daß maligne Lymphome (m.L.) bei weitem nicht immer fatale Ausgänge aufweisen. Die Radiotherapie hat prognostisch merkliche Fortschritte gebracht seit dem Einsatz moderner Supervolttherapie (JOHNSON 1974, SHANMUGHAM 1978, übersicht 86 - andeutungsweise).

Immer wieder wird sporadisch auf operative Monotherapieformen bei lokalisierten m.L. aufmerksam gemacht, anhand derer mitunter Heilungen möglich sind (z.B. GOERKE bei BINGOLD 1938, HONSEL bei MÜNDNICH 1960, übersicht 85+86). Interessant ist hierbei die Feststellung, daß mitunter eine einfache (Tumor-)TE therapeutisch voll wirksam sein kann (übersicht 86). Bei ansprechend großen Patientenzahlen erweist sich aber die alleinige Operation einer Radiomonotherapie oder einem strahlenchirurgischen Vorgehen als unterlegen (BOCKMÜHL et al.1967 in übersicht 85+87).

In der Literatur finden sich bei Sarkomen (adjuvante) Chemotherapie betreffend nur wenig konkrete Prognoseangaben und wenn, dann meist nur mit schwach besetzten Behandlungsgruppen (übersichten 85 und 86), sodaß der prognostische Vergleich auf

Literaturebene hier besonders schwer fällt. Es seien hierzu einige im Schrifttum festgehaltene Bemerkungen gemacht.

Unter den nicht zu m.L. zählenden Tonsillensarkomen hat sich lt. ABDELKAFI et al.1980 besonders die Prognose des embryonalen Rhabdomyosarkoms radikal zum Positiven hin gewandelt seit dem stetigen adjuvanten Einsatz von Chemotherapie (3er-Kombination: VAC) auch in niedrigen Stadien. Die Prognose von M.Hodgkin niedriger Stadien läßt sich hingegen lt. WERF-MESSING 1974 nur andeutunsgsweise heben mit zusätzlich zur Radiatio angewandter Chemotherapie (Vincristin). Trotz positiver Therapieansätze seit (adjuvanter) Applikation von Zytostatika hält HESS et al.1974 eine weitere Verbesserung des Krankheitsverständnisses maligner Lymphome für nötig, um die Heilraten fortgeschrittener Stadien zu erhöhen, da hier immer noch pessimistische Ergebnisse eher der Realität entsprechen. Mit (adjuvanter) Chemotherapie können in höheren Stadien des öfteren zwar keine Kurativerfolge, aber immerhin wertvolle Palliativergebnisse erzielt werden (WANG 1974) mit teilweise recht ansprechenden, wenn auch kurzdauernden Remissionsraten - vor allem nach hochdosierter Polychemotherapie (LARSEN et al.1972). Auch bei JOHNSON 1974 zeichnen sich bei denjenigen Erkrankungen mit signifikantem Risiko zu extranodalen Rezidiven in einer zur Radiotherapie adjuvanten Zytostase (MOPP-Schema) leichte Vorteile ab.

Veröffentlichte Behandlungsergebnisse über (adjuvante) Chemotherapie deuten demnach eine Verbesserung an, jedoch entbehren sie jeglichen Anlasses zur Euphorie (auch JELLIFFE et al.1974).

Eingehende Literaturuntersuchungen existieren auch über den Umfang der Bestrahlungsregion, wobei Antwort auf die Frage gesucht wird: lohnt sich elektives Vorgehen prognostisch gesehen überhaupt und wenn ja, in welchem Umfang (Extended-field, Mantelfeld) ? Zwar ist lt. JELLIFFE et al.1974 der Wert prophylaktischer Radiatio derzeit nicht sicher bestimmbar, doch andererseits werden die höchsten überlebensraten nach Elektiveinschluß zumindest der benachbarten Regionen gesehen (JOHNSON 1974). Die Involved-field-Vorgehensweise hat bei mehreren Autoren gegenüber der Extended-field-Bestrahlung das prognostische Nachsehen

Übersicht 88

Therapieart / Prognose -stadiumbezogen- aufgeschlüsselt nach Rad.-Ausdehnung		Pat.-zahl n	Sta-dium	3-/5-Jahresprognose Angaben in Prozent Ann-Arbor 3J	5J	Rye 3J	5J	son-stige 3J	5J	Sig-nifi-kanz p
Radiatio - ausschließlich am Befallsgebiet										
LANDBERG	1974	48*	I+II	-M.Hodgkin-				27	(15 Jahre post therapiam)	
WERF-MESSING	1974	79*	I/1					67		
		34*	I/2					50		
		29*	II					32		
		32*	III					5		
		45*	IV					0		
Radiatio - extended field - (beide Halsseiten bzw Nachbar-LK)										
HOHL	1974	30*	I			83	81			
		37*	II			81	80			
		27*	III			33	33			
LANDBERG	1974	42*	I+II	-M.Hodgkin-				69	(unbestimmte Heilrate)	

Zeichenerklärung:
+ = rezidivfreie Überlebensrate
* = m.L. allgemein, nicht tonsillenspezifisch

im Stadium I oder II (HESS et al.1974, WERF-MESSING 1968, WONG et al.1975, übersicht 86+88). WERF-MESSING 1974 stellt ein hypothetisches Rechenexempel über den Nutzen der Radiatio des gesamten supradiaphragmatischen Nodalraumes bei malignen Non-Hodgkin-Lymphomen auf. Danach resultieren nach 5 Jahren im Stadium I 4-10%, im Stadium II 22% mehr überlebende. Ein oberes Mantelfeld würde sich seiner Ansicht nach bei malignen Non-Hodgkin-Tonsillenlymphomen erst im Stadium II wirklich lohnen, da auch die Nebenwirkungen extensiver Bestrahlung mit einzukalkulieren sind (TALUKDER 1972). Für maligne Non-Hodgkin-Lymphome errechnet WERF-MESSING 1968 im Stadium I eine potentielle Kurabilitätsverbesserung von 6% bei prophylaktischem Mediastinaleinschluß. Anhand dieses Wertes ist eher ein Auslassen des Mediastinums und stattdessen eine konstante überwachung anzuraten. Ebenso lohnt sich nach dem gleichen Autor eine Prophylaxe im Leber-Epigastrium-Milz-Areal beim Stadium I nicht; im Stadium II steht der Autor dagegen für die superradikale Lösung der Total-node-Bestrahlung ein. Bei Hodgkin-Lymphomen allerdings wird schon im Stadium I ein oberes Mantelfeld beabsichtigt

(JOHNSON 1974), da sämtliche supradiaphragmatischen LK als absolute Risikoareale gelten und nur durch elektive Abdeckung besonderer Risikoareale verbesserte Heilraten erzielt werden können (HOHL 1974).

Therapeutische Richtlinien im Fazit

Nach den obigen Ausführungen läßt sich bei malignen Lymphomen des Stadiums I und II (Ann-Arbor) mit Recht die bedeutendste therapeutische Potenz in der Bestrahlung erkennen. Dabei erweist sich das Extended-field- dem Involved-field-Prinzip als überlegen. Mindestbestrahlungsumfang sollten demnach neben dem Primärtumor beide Halsseiten (seitengleiche Dosisverteilung 1:1) in ihrer Gesamtheit sein, solange das m.L. das HNO-Gebiet nicht überschreitet. Doch bereits Stadium II ist durchaus auch aufwendiger angehbar in Form eines oberen Mantelfeldes, was mitunter von Vorteil sein kann. M.Hodgkin bildet insofern eine Ausnahme, als hier schon im Stadium I die obere Mantelfeldradiatio üblich ist.

Überhaupt sind die therapeutischen Verfahrensweisen bei der Lymphogranulomatose sehr viel eindeutiger und klarer etabliert als bei den Non-Hodgkin-Lymphomen.

Im Stadium III ist die total-nodal-Bestrahlung anerkannt, aber auch die Chemotherapie erhält therapeutisches Gewicht, wobei dann oft nur noch palliativ mitbestrahlt wird. Im Stadium IV stellt der Versuch mit Zytostase den therapeutischen Hauptpfeiler dar, Bestrahlung hat nur noch lokal einen Palliativzweck. Die Stadien III und IV sind weniger HNO-Therapie-relevant, als vielmehr internistisch therapeutisch zu führen. Chemotherapie spielt also bei fortgeschrittener Erkrankung eine etablierte Rolle; ihr Einsatz in Anfangsstadien hat bisher den Experimentierstatus auch bei hohem Malignitätsgrad nicht überschritten.

Chirurgisches Handeln bei dieser Art von Erkrankung hat weniger kurativ-therapeutischen Sinn, vielmehr dient es der Gewinnung wichtigen Histologiematerials (was wiederum die Beschränkung auf eine (Tumor-)TE stützt) und Palliativzwecken.

2.6.4 Tumornachsorge (Karzinome und Sarkome)

Die Behandlung darf quasi nicht mit Abschluß der Therapie enden, sondern regelmäßiges und sorgfältiges "follow-up-checking" ist im Therapieanschluß unabdingbar (BELSKY et al.1975, WERF-MESSING 1968). Nur so lassen sich Rezidive rechtzeitig erkennen (FAYOS et al.1972). Aber auch wegen z.B. später evtl. notwendig werdender zahnprothetischer Maßnahmen ist solch ein Vorgehen ratsam (QUENELLE et al.1979, SHUMRICK et al.1979). Die Bedeutung interdisziolinären Vorgehens auch in der Nachsorge wird damit abermals betont.

3. Zusammenfassung

Diese Studie berichtet über 107 TonsillenKarzinom- und 29 -sarKompatienten (ausschließlich maligne Lymphome), die im Zeitraum zwischen 1970 und Frühjahr 1981 in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen behandelt wurden.

Dabei werden im anamnestischen Bereich Faktoren wie Erkrankungsalter, Initialsymptome, Latenzzeit (Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung) - teilweise geschlechts- und prognosespezifisch - beleuchtet, aber auch Betrachtungen über Ätiologie und Differentialdiagnosen angestellt.

Ebenso werden Lokalisationsverhältnisse von Primärtumor und Regionärmetastasen, Primärtumorausdehnung auf Nachbarstrukturen sowie teilweise die entsprechende prognostische Relevanz untersucht, desweiteren Primärtumorseitenverteilung und davon abhängig T- und N-Status, Stadium, Histopathologie, Geschlecht, Rezidive und Prognose.

Weitere Untersuchungsparameter sind die Verteilung von T- und N-Status, Stadium, die Häufigkeit von Zweittumorerkrankungen und deren Lokalisation, Korrelationsverhältnisse von Erkrankungsalter, Geschlecht, Rezidiven (Persistenz) und Prognose jeweils zum Stadium, von Rezidiven und Prognose zum T-, N- und M-Status sowie prognostische Veränderungen stadiumsintern, sobald Rezidive eingetreten sind.

Die verschiedenen histopathologischen Diagnosegruppen werden ebenso erörtert wie ihre Beziehung zu Altersdichte, Stadium, (auch T-, N- und M-Status), Lokalisation der Regionärmetastasen, zu Geschlecht, Rezidiven und Prognose (auch geschlechtsbezogen oder nach Rezidiv). Das zeitliche Auftreten von Rezidiven nach Behandlungsbeginn ist ferner Beobachtungsgegenstand, und es werden dazu prognostische Beziehungen geknüpft, desweiteren die Prognose zwischen Rezidiv, Rezidivfreiheit und Persistenz verglichen, sowie die Korrelation von Rezidivort und Prognose (dies ausschließlich bei Karzinomen) aufgestellt.

Es wird der Versuch unternommen, Therapieindikationen bei Karzinomen und malignen Lymphomen herauszuarbeiten. Die Therapieart wird in Beziehung gesetzt zu Rezidiven und Prognose. Wichtige Ergebnisse sind dabei

1. in sämtlichen Karzinomstadien überlegene Prognosen des kombiniert operativ/radiologischen Vorgehens am Primärtumor, wobei sich der kleine Eingriff der Tumor-TE (kurativ und palliativ) als durchaus mit großchirurgischen Unterfangen (Monoblockresektion, laterale Pharyngotomie) konkurrenzfähig erweist. Die therapeutische Rolle der Chemotherapie ist bei Karzinomen derzeit noch unklar;
2. die Regionärtherapie von Karzinomen sollte schon elektiv anhand einer Bestrahlung einsetzen; liegt bereits ein klinisch positiver Lymphknotenstatus vor, zeigt wiederum die chirurgisch/radiotherapeutische Kombinationsbehandlung überlegene Prognosen;
3. bei malignen Lymphomen bewährt sich in den Stadien I und II die Radiatio in genügend großer Ausdehnung (evtl. sogar oberes Mantelfeld), in den höheren Stadien bekommt zunehmend die Zytostase therapeutisches Gewicht, ebenso bei hohem Malignitätsgrad auch in niedrigen Stadien. Evtl. durchgeführte Operationen, die sich in kleinem Rahmen halten sollten ((Tumor-)TE), dienen lediglich der Histologiegewinnung bzw. Palliativzwecken.

8. Anhang :

Anlage Nr. 1 Seite 1

Name: Maier
Vorname: Gerd-Ulrich

ERHEBUNGSHEFT ZUR JOB-NR.

(wenn keine Angaben dann Kästchen leer;
beim Eintragen kürzerer Zahlen links mit Nullen auffüllen)
Mustereintrag = Daten des Melanom-Patienten -

A PERSONALIEN u.a. (vgl.ob.S.6 dieser Studie) S-Nr. [redacted]

A1 LFD.NR.EINES PAT. (IDENTIFIKATION des Erhebungs-hefts) 1-3 1-3 [redacted]

A2 GEB.DATUM [redacted]

A3 GESCHLECHT männl.=1, weibl.=2

A4 JAHRGANG DER KRANKENBLATTANLAGE 8,1 4 1

B ANAMNESE

B1 ALKOHOL nein=0, ja=1 5

B2 NIKOTIN nein=0, ja=1 6

B3 TONSILLEKTOMIERT -schon vor d.Erkrankung- nein=0, ja=1 7

B4 BESCHWERDEN symptomlos =0, Kratzen im Hals =1, Schluckbeschwerden =2, Fremdkörpergef.= 3, Ohrenschmerzen = 4, Kieferklemme = 5, geschwoll.Halslymphknoten = 6, mehrere Symptome gleichzeitig = 7 8 0

B5 ERSTE BESCHWERDEN SEIT

B6 ERSTER ARZTBESUCH AUF GRUND BESCHWERDEN AM

B7 VORSTELLUNG IN HNO-FACHKLINIK AM

B8 TUMORDIAGNOSE GESICHERT SEIT 14.01.81

B9 BEHANDLUNGSBEGINN AM 02.10.80
02.10.80

C UNTERSUCHUNGSBEFUND

C1 TUMORLOKALISATION

C1.1 TONSILLE

C1.1a ALLGEM.LOKALISATION re=1, li=2, bds=3 9 2

C1.1b GENAUE LOKALISATION nur oberer Tonsillenpol = 1, nur mittlerer Tonsillenteil = 2, nur unter Tonsillenpol = 3, mehrere Teilbereiche d.Tonsille = 4, o.n.A. = 5 10 5

C1.2 AUSBREITUNG DES PRIMÄRTUMORS (LOKALISATION)

SEITEN WAND

FOSSA TONSILLARIS (ausserhalb d.Tonsillenkapsel) nein=0, ja=1 11 1

GAUMENBOGEN nein=0, vord.=1, hint.=2, beide=3 12 0

GLOSSO-TONSILLARFURCHE nein=0, ja=1, bds=2 13 0

VORDERWAND (GLOSSO-EPIGLOTTISCHES AREAL)

ZUNGENGRUND nein=0, ja=1, bds=2 14 0

VORDERE LINGUALE EPIGLOTTISFLÄCHE nein=0, ja=1 15 0

OBERE WAND

GAUMENSEGEL nein=0, ja=1, bds=2 16 0

HINTERWAND

PHARYNXHINTERWAND nein=0, ja=1, bds=2 17 0

LATERALE RACHENWAND nein=0, ja=1, bds=2 18 0

SPATIUM PARAPHARYNGEUM nein=0, ja=1, bds=2 19 0

UNTERKIEFER nein=0, ja=1, bds=2 20 0

MUNDBODEN nein=0, ja=1, bds=2 21 0

HYPOPHARYNX nein=0, ja=1 22 0

NASENRACHENRAUM nein=0, ja=1 23 0

Seite 2

C1.3 LOKALE LYMPHKNOTENMETASTASEN

OBERES HALSDRITTEL	ipsilat.=1, contralat.=2, bilat.=3	24	
MITTLERES HALSDRITTEL	dto.	25	
UNTERES HALSDRITTEL	dto.	26	
OHNE NÄH.ANGABEN	dto.	27	

C2 TUMORKLASSIFIKATION

C2.1 T (Tis=0, TO werden nicht als Tonsillen.-Ca. erfasst, T_1=1, T_2=2, T_3=3, T_4=4, TX=5) 28 [1]

C2.2 N (N_0=0, N_1=1, N_2=2, N_3=3, N_x=4) 29 [ ]

C2.3 M (M_0=0, M_1=1, M_x=2) 30 [ ]

C2.4 STADIENEINTEILUNG-TNM-System (I=1, II=2, III=3, IV=4) 31 [ ]

C2.5 STADIENEINTEILUNG-Ann-Arbor (I=1, II=2, III=3, IV=4) 32 [ ]

C2.5.1 SYMTOMATIK (A-Symptomatik=1, B-Symptomatik=2) 33 [ ]

C3 TUMORHISTOLOGIE

C3.1 NEOPLASMATYP 34-35 [1 6]

verhornendes Plattenepithel-Ca.=01
mässig verhorn. " -Ca.=02
nicht verhornendes " -Ca.=03
entdifferenziertes " =Ca.=04
Übergangszell-Ca.(Transitial cell Ca.)=05
lymphoepitheliales Ca.(Schminke-Regaud)=06

Retikulosarkom	=07		
Lymphosarkom	=08	Adeno-Ca.	=13
Fibrosarkom	=09	Mukoepidermoidtu.	=14
Rhabdomyosarkom	=10	Adenoidcystisch.Ca.	=15
M.Hodgkin	=11	Melanom	=16
Non-Hodgkin-L.	=12		

C3.2 DIAGNOSESICHERUNG DURCH: (b.Komb.niedrigere Zahl) 36 [ ]
Probeexzision =1, Schnellschnitt =2,
Diagnose hist.nicht gesichert =3

D THERAPEUTISCHES VORGEHEN

D1 OPERATIVE THERAPIE

D1.1 PRIMÄRTUMOR (nicht entfernt =0, transorale Lokalresektion vollständig =1, unvollständig =2, Monoblockresektion =3, Pharyngotomia lateralis =4 37 [1]

D1.2 ANGRENZENDE GEBIETE

ZUNGENGRUNDTEILRESEKT. nein =0, ja =1	38	[0]
MUNDBODENTEILRESEKTION nein =0, ja =1	39	[0]
UNTERKIEFERTEILRESEKTION nein =0, ja =1	40	[0]
GAUMENSEGEL(TEIL)-RESEKTION nein =0, ja =1	41	[0]
RESEKT.D.LAT.RACHENWAND nein =0, ja =1	42	[0]
RESEKT.D.SPATIUM PARAPHARYNGEUM MIT.A.CAROTIS-BETEILIGUNG nein =0, ja =1	43	[0]

D1.3 NECK DISSEKTION

D1.3a KONSERVAT.NECK DISSEKTION	jeweils f.homolat.=1	44	[ ]
D1.3b RADIKALE NECK DISSEKTION	contralat. =2	45	[1]
	bilat. =3		
D1.3c NECK DISSEKTION O.N.A.		46	[ ]
D1.4 ART DES VORGEHENS	einzeitig =1, zweizeitig =2	47	[2]

D2 STRAHLENTHERAPIE

D2.1 ORT DER BESTRAHLUNG Primärtumor =1, Halsgefäss-scheide =2, Primärtumor u.Halsgefäss-scheide =3 Primärtumor u.Halsgefäss-Scheide bds.=4 48 [ ]

Seite 3

D2.1 Noch ORT DER BESTRAHLUNG (Forts.) s.Feld 48
Mantelfeldbestrahlung obere (typisch) =5
oberhalb. u. unterh.d.Zwerchfells =6

D2.2 STRAHLENART Telekobalt =1, schnelle Elektronen =2, Telekobalt u.schnelle Elektr.=3, Hochvolt =4, Telekobalt u.Hochvolt =5, konvent.Rö.-Therapie =6, Kontaktbestrahlung (226 Ra, 60 Co) =7, Temporare interst. Strahlentechniken (226Ra, 182Ta, 192Jr, 198Au) =8, Permanentimplantation (198 Au) =9, Hochvolt u.schnelle Elektronen =10 49-50 [ ][ ]

D2.3 STRAHLENDOSIS in Gy 51-52 [ ][ ]

D3 CHEMOTHERAPIE

D3.1 MEDIKAMENTE Methotrexat =1, Bleomycin =2, Heidelberger Schema =3, Cisddcp =4, DTIC =5, COPP =6, Endoxan =7, Methotrexat u.Bleomycin =8, Protokoll I nach Riehm =9 53 [5]

D4 THERAPIESCHEMA - VORGEHEN 54 [8]
nur chirurgisch =1, nur strahlentherapeutisch =2, nur chemotherapeutisch =3, komb.chemotherapeutisch-radiologisch =4, komb.chirurg.-radiolog.=5-7
präoperative Bestrahlung =5, postoperative Bestrahlung =6, prä- u.postoperative Bestrahlg.=7, komb.chirurg.-chemotherapeutisch =8, komb.chirurgisch-radiolog.-chemotherapeutisch =9

E GESUNDHEITSVERLAUF NACH BEHANDLUNG 55 [3]

E1 Patienten, die seit d.Erstbehandlg.rezidivfrei sind =1, Pat.,die wegen eines Rezidivs behandelt wurden, gegenwärtig aber ohne Anzeichen eines Tumorleidens sind =2,
Pat., die wegen eines Rezidivs behandelt wurden u.bei denen gegenwärtig Anzeichen eines Tumorleidens zu erkennen sind =3,
Pat. mit unbehandelten Rezidiven =4,
Pat., die nach der Primarbehandlg.zu keiner Zeit von Tumorleiden frei waren =5,
unbehandelte Patienten =6

E1.1 Zeitpunkt, zu dem beschlossen wurde, keine Behandlg.durchzuführen [. . . . .]

E1.2 Lokalrezidiv am [0,2,0,1,8,1]

E1.3 Erste Lymphknotenmetastasen ipsilat. am [0,2,0,1,8,1]

E1.4 Erste Lymphknotenmetastasen contralat. am [. . . . .]

E1.5 Erste Fernmetastasen am [. . . . .]

E1.5a FERNMETASTASEN IN LUNGE nein =0, ja =1 56 [ ]

E1.5b FERNMETASTASEN IN LEBER nein =0, ja =1 57 [ ]

E1.5c FERNMETASTASEN IN SKELETT nein =0, ja =1 58 [ ]

E1.5d FERNMETASTASEN IM GEHIRN nein =0, ja =1 59 [ ]

E2 TOD

E2.1 Patient stirbt (nein=0, tumorbedingt=1, nicht tumorbedingt=2, ja aber unbekannt ob tumorbedingt o.nicht=3) 60 [0]

E2.2 TODESDATUM [. . . . .]

E2.3 LETZTES DATUM, AN DEM PATIENT ALS LEBEND FESTGESTELLT WURDE [2,9,0,1,8,1]

Seite 4

F	ZEITINTERVALLE IM VERLAUF DER TUMORERKRANKUNG		
F1-8	alle Angaben in Monaten		
F1	INITIALSYMPTOM ---- BEHANDLUNGSBEGINN	61-62	
F2	BEHANDLUNGSBEGINN ---- LOKALREZIDIV	63-65	0 0 3
F3	BEHANDLUNGSBEGINN ---- LYMPHKNOTENMETASTASEN	66-68	0 0 3
F4	BEHANDLUNGSBEGINN ---- FERNMETASTASEN	69-71	
F5	ERSTES REZIDIV/METASTASE ---- TOD	72-74	
F6	ERSTES REZIDIV/METASTASE ---- ENDE DES ERFASSUNGSZEITRAUMS	75-77	0 0 1
F7	ECHTE ÜBERLEBENSZEIT (Behandlungsbeginn --- Tod)	78-80	
F8	ZENSIERTE ÜBERLEBENSZEIT (Behandlungsbeginn --- letztes Datum, an dem Patient als lebend festgestellt wurde; bzw. Ende des Erfassungszeitraums)	81-83	0 0 4
F9	ALTER D.PATIENTEN ZU BEGINN DER TUMORERKRANKUNG (in Jahren)	84-85	6 0
F10	BEGINN DER TUMORERKRANKUNG IM JAHR	86-87	8 0
F11	PATIENT - LEBT = A = 1 GESTORBEN = D = 2 VERLOREN = L = 3	88	1

Anlage Nr. 2

Logisches Datenspeicher- und auswertungssystem (Anleitung siehe Anl.4 - Anhang S.6 -) - Zusammenstellung der Speicherblätter zu einer (gedachten) Gesamtübersicht

Anlage Nr 2		Datengruppe						
		00	01	02	03	04	05	06
Patientengruppe	0	000	001	002	003	004	005	006
	1	100	101	102	103	104	105	106
	2	200	201	202	203	204	205	206
	3	300	301	302	303	304	305	306
	4	400	401	402	403	404	405	406
Zusammenstellung		00	01	02	03	04	05	06

Jedes Speicherblatt trägt eine Ordnungsnummer, die sich aus der Nummer der Patientengruppe (1. Ziffer) und der Nummer der Datengruppe (2. und 3. Ziffer) zusammensetzt

D a t e n s p e i c h e r - und A u s w e r t u n g s s y s t e m

- Kopfbeschriftung der Speicherblätter (Datengruppe 00-06)-

Mustereintrag: Daten des Melanompatienten (vgl.ob.S.6 dieser Studie)

| Datengruppe | | |

Anlage Nr. 4 Seite 6

Anleitung für die Handhabung des "optischen Daten-Speicher- und -Auswertungs-Systems"

1. Für die Speicherung der Daten wird kariertes Schreibpapier (Karogröße 5:5 mm) - Din A 4 - verwendet. Der Kopf der Speicherblätter (=SB) wird mit den Zahlen der Felder des Erhebungsbogens beschriftet. Für jedes Feld werden so viele Karos als Unterfelder vorgesehen als verschlüsselte Antwortmöglichkeiten bestehen. Ein weiteres Unterfeld ist für den jeweiligen Fall vorgesehen, daß Angaben für das betreffende Feld fehlen (= Unterfeld X).
2. Es können - bei entsprechender Numerierung - beliebig viele Speicherblätter verwendet werden. Auch die Zahl der Patienten ist nicht begrenzt. Die Speicherblätter können, wenn ein ausreichender Heftrand vorgesehen wird - in einem Aktenordner abgeheftet werden. (s. Skizze Anlage Nr. 2 Seite 4 im Anhang)
3. Die Speicherblätter werden mit einer 3-stelligen Zahl durchnummeriert. Die 1. Ziffer der Ordnungsnummer zeigt die Patientengruppe, die 2. und 3. Ziffer die Datengruppe (siehe Skizze) an. (Anlage Nr. 2 Seite 4 im Anhang)
4. Im Interesse einer rationellen Arbeitsweise bei der Auswertung werden die Erhebungsbogen vor der Speicherung der Daten in die Hauptgruppen aufgeteilt, deren Ergebnisse getrennt untersucht werden sollen. Das sind im vorliegenden Fall 2 Hauptgruppen (Karzinome und Sarkome). Anschließend werden innerhalb jeder Hauptgruppe die einzelnen Erhebungsbogen nach der Überlebenszeit der Patienten (echte und zensierte Überlebenszeit getrennt) in der Weise geordnet, daß in der Reihenfolge innerhalb der beiden Untergruppen "echte und zensierte Überlebenszeit" die jeweils kürzeren Zeiten vor den längeren rangieren. Die Erhebungsbogen werden anschließend durchnummeriert. Jeder Patient besitzt nun neben der ursprünglichen Identifikations-Nummer eine Speicher-Nummer (= S-Nr.)
5. Alle im Erhebungsbogen der einzelnen Patienten festgehaltenen Daten werden unter der Speicher-Nummer (= S-Nr.)

- Muster der Kopfbeschriftung siehe Anlage Nr. 3 Seite 5 (Anhang)

in die einzelnen Unterfelder durch Ankreuzen (x) so übertragen, daß bei einem Nebeneinanderlegen der Speicherblätter derselben Patientengruppe die Daten ein- und desselben Patienten - auf gleicher Höhe - in einer Linie liegen. Fehlt für ein Feld die Datenangabe, so wird das Unterfeld X angekreuzt. Zwischen den einzelnen Hauptgruppen (vgl.Ziff.4) wird für einen Zwischenabschluß ausreichend Platz gelassen. Zeit- u.Dosisangaben in Zahlen eintragen!

6. Jedes Speicherblatt wird senkrecht und waagrecht aufaddiert und abgestimmt. Die Unterfelder-Summen der Hauptgruppen (vgl.Ziff5) werden am Schluß jeder Hauptgruppe zu einem Zwischenabschluß zusammengestellt. Die Gesamtzusammenstellung erfolgt hinter dem Zwischenabschluß der letzten Hauptgruppe.

7. Soweit das Summenergebnis eines einzelnen Feldes gefragt ist, können die Zahlen unmittelbar dem Zwischenabschluß bzw. der Gesamtzusammenstellung entnommen werden.
Soweit die Daten mehrerer Felder kombiniert werden müssen, wird jeweils eines der beiden Speicherblätter der zu vergleichenden Daten am Rande des gefragten Feldes oder Unterfeldes - senkrecht - gefalzt und neben das zu vergleichende Feld bzw.Unterfeld des anderen Speicherblatts so gelegt, daß die zu demselben Patienten gehörigen Daten nebeneinanderliegen. Jetzt kann "optisch" sofort erkannt werden, bei welchen Patienten eines Speicherblatts die gesuchte Datenkombination vorkommt. Auf diese Weise können die gewünschten Ergebnisse relativ zeitsparend, zuverlässig und nachvollziehbar ermittelt werden.

   Zur Erleichterung der Auswertung empfiehlt es sich, für jede Patientengruppe die Speichernummern zusätzlich auf einen Kartonstreifen aufzukleben und diesen jeweils neben die zu vergleichenden Felder zu legen. Befinden sich die beiden zu vergleichenden Felder auf dem gleichen Speicherblatt, so kann das Falzen und Aneinanderlegen (vgl.Abs.1) durch Abdecken der Zwischenfelder mit Hilfe eines zurechtgeschnittenen leeren Papierblatts ersetzt werden; dadurch kann vermieden werden, daß das Auge durch die vielen Kreuze irritiert wird.

A n l a g e n Nr. 5 + 6

Prätherapeutische klinische Klassifikation: TNM

T-Primärtumor

T_1	Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger
T_2	Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm
T_3	Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 4 cm
T_4	Tumor hat Knochen, Muskel, Haut, Antrum, Hals etc. befallen

N-Regionäre Lymphknoten

N_0	Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
N_1	Bewegliche homolaterale Lymphknoten
N_2	Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten
N_3	Fixierte regionäre Lymphknoten

M-Fernmetastasen

M_0	Keine Evidenz für Fernmetastasen
M_1	Fernmetastasen vorhanden

T_x, N_x, M_x : Minimalerfordernisse zur Bestimmung liegen nicht vor

Anlage Nr.5 : Klassifikation von Oropharynx-Karzinomen, entsprechend den Empfehlungen der UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

Stadiengruppierung

Stadium I	T_1	N_0	M_0
Stadium II	T_2	N_0	M_0
Stadium III	T_3	N_0	M_0
	T_1, T_2, T_3	N_1	M_0
Stadium IV	T_4	N_0, N_1	M_0
	Jedes T	N_2, N_3	M_0
	Jedes T	Jedes N	M_1

Anlage Nr.6 : Stadiengruppierung für Oropharynx-Karzinome entsprechend den Empfehlungen der UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

A n l a g e Nr. 7

Stadieneinteilung nach Ann-Arbor (clinical staging)

Stadium I : Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (I_E)

Stadium II: Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (II) oder lokalisierter Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Zwerchfellseite (II_E)

Stadium III: Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) oder bei gleichzeitig lokalisiertem Befall eines einzelnen extralymphatischen Organs oder Bezirks (III_E) oder bei Befall der Milz (III_S) oder bei Befall von beiden (III_{ES})

Stadium IV: Diffuser Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Bezirken mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung

Jedes Stadium kann in A oder B eingeteilt werden, je nachdem, ob nachstehend aufgeführte Allgemeinsymptome vorhanden sind oder nicht :

1. Ungeklärter Gewichtsverlust von mehr als 10% des regulären Körpergewichts innerhalb 6 Monaten vor Erstuntersuchung
2. Ungeklärte Temperaturen über 38 C
3. Nachtschweiß

Anlage Nr.7 : Stadieneinteilung für maligne (Non-) Hodgkin-Lymphome entsprechend den Empfehlungen der UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABDELKAFI A., REMY F., BENALI B.: "Les rhabdomysarcomes embryonnaires du cavum a propos de 3 cas" in Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica 34 (5), 584-593 (1980)

ALTH G., BOLTZ A., KOREN H., KOLBABEK H.: "Ergebnisse der Radiotherapie des TonsillenKarzinoms (Bericht über 469 Fälle aus den Jahren 1931-1975)" in Österreichische Zeitschrift für Onkologie Wien, 3 (1/2), 26-30 (1976)

ANDREWS PH.E., SPRINKLE PH.M: "carcinoma of the tonsil: a comparison of two treatment modalities" in Southern Med Journal (West-Virginia) 65 (8), 982-984 (1972)

ARAUJO F.: "Lymphangiome de l'amygdale palatine" in Annales Oto-Laryngologie (Paris), 94 (3), 111-116 (1977)

ASHUR H., MIZRAHI S., BEN-HUR N., DOLBERG L.: "Metastatic malignant melanoma to the palatine tonsils (report of case)" in J. Oral Surg... (USA), 37 (2), 110-112 (1979)

BAKER R.ROBINSON, WEINER Seymour: "The clinical management of tonsillar carcinoma" in Surg.,gynec.and obstetrics (USA), 121, 1035-1038 (1965)

BANFI A., BONADONNA G., CARNEVALI G., MOLINARY R., MONFARDINI S., SALVINI E.: "Lymphoreticular sarcomas with primary involvement of Waldeyer's Ring - clinical evaluation of 225 cases" in Cancer 26 (2) 341-351 (1970)

BARKER J.L., FLETCHER G.H.: "Time, dose and tumor volume relationships in megavoltage irradiation of squamous cell carcinomas of the retromolar trigone and anterior tonsillar pillar" in Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 2 407-414 (1977)

BARRS D.M., DESANTO L.W., O'FALLON W.M.: "Squamous cell carcinoma of the tonsil and tongue-base region" in Arch Otolaryngol (USA) 105 (8) 479-485 (1979)

BARTON T.K., KESTERSON G.H.D., WELLMAN D., MCCARTY K.S.: "Tonsillar metastasis from carcinoma of the breast with ultrastructural and steroid receptor analyses" in "The Laryngoscope" (USA) 90 (3) 477-485 (1980)

BAZEX A., DUPRE A., CANTALA P., RUMEAU H., CASSAGNAVERES M.E.: "Lymphodeme du visage ayant precede de 2 ans la decouverte d'un sarcome de l'amygdale" in Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr (France) 76 (4) 535-536 (1969)

BEILER D.D.: "Interstitial radiation in the treatment of carcinoma of the tonsillar region" in Am J Roentgenol (USA) 128 (6) 1031-1036 (1977)

BELSKY M.W., LADOV M.J.: "Team approach to cancer of head and neck" in J NJ Dent Assoc 46 (2) 30-31,47 (1975)

BENNET M.H.: "Sclerosis in Non-Hodgkin's lymphomata" in Br.J.Cancer 31 II, 44-52 (1975)

BERGER D.S., FLETCHER G.H.: "Distant metastases following local control of squamous-cell carcinoma of the nasopharynx, tonsillar fossa, and base of the tongue" in Radiology (USA) 100 (1) 141-143 (1971)

BERTELLI, A.de Padua; PERES O., ANTUNES C.E.Araujo: "Cancer of the tonsilar area" in "The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly" (USA) 49 (11) 487-490 (1970)

BILLER H.F., HARRIS B.L., CASSISI N.J., OGURA J.H.: "Low dose preoperative irradiation for oral and oral pharyngeal cancers" in Arch Otolaryng 95 464-466 (1972)

BINGOLD K.: "Die Tonsillen als Eintrittspforte und Sitz der Erkrankung bei Lymphogranulomatose" in Dtsch.Arch.Klin. Med.(BRD) 182 338-345 (1938)

BITTER K.: "Erste Ergebnisse der zytostatischen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle mit einer Kombination von Methotrexat undd Bleomycin" in Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 60 (2) 81-93 (1973)

BOCKMÜHL F., HEROLD H.J.: "Die Behandlungsergebnisse der Tonsillenneoplasmen in der Deutschen Demokratischen Republik von 1954-1958" in Z Laryng Rhinol 46 12-22 (1967)

BOHNDORF W.: "Ergebnisse nach prophylaktischer Bestrahlung der Lymphabflußgebiete am Hals" in Fortschr Geb Roentgenatr Nuklearmed (BRD) 116 (5) 680-685 (1972)

BOYSEN M.E., DE BESCHE A., DJUPESLAND G., THORUD E.: "Internal cysts and fistulae of branchial origin" in J Laryngol Otol 93 (5) 533-539 (1979)

BROWNSON R.J., JAQUES W.E., LAMONTE S.E., ZOLLINGER W.K.: "Hypernephroma metastatic to the palatine tonsils" in Ann Otol Rhinol Laryngol (USA) 88 (2 PT 1) 235-240 (1979)

BÜNEMANN H., KÖSTER R.: "Localization and prognostic importance of post-radiotherapy marginal recurrence of malignant lymphomas" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.MUSSHOFF Reihe: Recent Results in Cancer Research (1974)

CAJGFINGER H., BOTHIER F., LAFON H., BOULUD B.: "A propos d'un nouveau cas de metastase d'hypernephrome en o.r.l.: une metastase amygdalienne" in Journal francais d'oto-rhino-laryngologie audiophonologie, chirurgie maxillofaciale 22, (1) 69-71 (1973)

CALAMEL P.M., HOFFMEISTER F.S.: "Carcinoma of the tonsil - comparison of surgical and radiation therapy" in American Journal of Surgery (USA) 114 582-586 (1967)

CAMMACK K.V., TAYLOR R.M.: "Advanced neoplasms of head and neck - treatment with combined radiation and chemotherapy" in Rocky Mountain medical Journal (Denver, Colo) 69 (3) 54-56 (1972)

CARDINALE F., FISCHER J.J.: "Radiation therapy of carcinoma of the tonsil" in CANCER (USA) 39 (1) 604-608 (1977)

CHEN T.Y., JOHNSON R., SAKO K.: "Carcinoma of the tonsillar fossa" in Chambers RG, ET AL., ED.Cancer of the head and neck. Amsterdam Excerpta medica W3 EX89 NO.365 (1975)

CHENG V.S., SHETTY K.S., DEUTSCH M.: "Carcinomas of the anterior tonsillar pillar and the soft palate-uvula: treatment by radiation therapy" in Radiology (USA) 134 (2) 497-501 (1980)

CONCANNON J.P.: "Radiotherapy as initial treatment for epidermoid carcinoma of tonsil and base of tongue" in JAMA (USA) 217 (7) 943-945 (1971)

DANCOT H., PATTE M.: "Influence de la dose appliquee et de l'entendue de l'amygdale et du cavum" in Journal de Radiologie (France) 39 No.5-6 (1958)

DANCOT H., FEREMANS W.: "The curability of lympho- and reticulosarcomas" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff - Reihe: Results in Cancer Research S.201-205 (1974)

DAS B.C., BOSE M.: "Cancer tonsil" in Journal of the medical association (INDIA) 65 (2) 42-45 (1975)

DIETZ R., MOOTZ W.: "Beitrag zur Strahlentherapie maligner Tumoren im Kopf- und Halsbereich unter Ausnutzung des Synchronisationseffektes von Fluorouracil" in Strahlentherapie 154 (12) 830-834 (1978)

DIETZ R., WILHELM H.J., SCHÄTZLE W: "Das Tonsillenmalignom - die Ergebnisse der Kombinationstherapie aufgrund 10jähriger Erfahrungen -" in Zeitschrift HNO 27 (9) 308-312 -Springer-Verlag (1979)

DONALDSON R.C.: "Chemoimmunotherapy for cancer of the head and neck" in Am J Surg (USA) 126 (4) 507-512 (1973)

DOYLE P.J., FLORES A., JEWETT L.: "Cancer of the tonsil - a retrospective study" in Journal of otolaryngology (CANADA) 7 (3) 189-195 (1978)

DRAIZIN D., MATUCCI K., ROTHFELD S.: "Bilateral metastatic tonsillar disease due to renal-cell carcinoma" in Ear, Nose and Throat Journal (USA) 57 (11) 477-480 (1978)

DUBOIS J.B., DEJEAN Y., POURQUIER H.: "La guerison des sarcomes lymphoides de l'amygdale" in J Radiol Electrol Med Nucl (France) 55 (6-7) 471-474 (1974)

DÜHMKE E.: "Zur klinischen Relevanz der histologischen Differenzierung maligner Non-Hodgkin-Lymphome nach der Kiel-Klassifiaktion - eine retrospektive Studie entsprechender Korrelationen bei 228 Fällen aus Schleswig-Holstein -" in Strahlentherapie (BRD) 152 (2) 129-139 (1976)

DUFFY J.J.: "Cervical lymph nodes in intraoral carcinoma: Surgery or Irradiation ?" in Am J of Roentgology, Rad Ther and Nucl Med 39 767-777 (1938)

DUTREIX J., WAMBERSIE A.: "Radiobiologic data obtained from clinical observation of the regression of epithelioma of the tonsil under different fractionation regimes" in Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med (USA) 108 (1) 37-43 (1970)

DUTREIX J., HAYEM M., PIERQUIN B., ZUMMER K., HESSE C., WAMBERSIE A.: "Epitheliomas de la region amygdalienne - comparaison entre fractionnement classique et irridiation en deux series (split-course)" in Acta Radiol (Ther) (Stockholm) 13 (2) 167-184 (1974)

EDSTRÖM S., JEPPSSON P.H., LINDSTRÖM J.: "Carcinoma of the tonsillar region. Aspects on treatment modalities with reference to a study on patients treated by irradiation" in Laryngoscope (USA) 88 (6) 1019-1023 (1978)

ENNUYER A., BATAINI P.: "Resultats de la radiotherapie dans le traitement des lymphoreticulosarcomes des voies aero-digestives superieures a l'exception des formes generalisees. A propos de 361 cas traites a la Fondation Curie" in Maroc medical (Casablanca) 52 (561) 591-601 (1972)

ENNUYER A., BATAINI P.: " Les lymphosarcomes des voies aero-digestives superieures - traitement radiotherapique - a propos de 361 cas, formes generalisees exceptees" in Nouv Presse Med (France) 2 (3) 175-178 (1973)

ERBE W., FRANKE H.D., WIEME V.: "Radiotherapy of reticulum-cell sarcoma: results and dose-time relationships" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma Edited by K. Musshoff, Reihe: Recent Results in Cancer Research 221-224 (1974)

EVANS J.C., CAVANAUGH P.J.: "Clinical trial of atmospheric oxygen breathing during radiotherapy for cancer of the oropharynx" in Radiologia clin.(Basel) 44 (3) 210-213 (1975)

FAYOS J.V., LAMPE I.: "The therapeutic problem of metastatic neck adenopathy" in Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 114 (1) 65-75 (1972)
FECHNER R.E., WARSHAW H.E.: "Pathologic quiz case" in Arch Otolaryngol (USA) 93 (6) 634-637 (1971)
FLAMANT R., MALAISE E., DUTREIX J., HAYEM M., PIERQUIN B., TUBIANA M., DUTREIX A.: "Un essai therapeutique clinique sur l'irradiation des cancers amygdaliens par faisceaux de photons ou d'electrons de 20 MeV" in Europ. J. of Cancer 3 169-181 (1967)
FLEMING P.M., MATZ G.J., POWELL W.J., CHEN J.Z.: "Carcinoma of the tonsil" in Surgical Clinics of North America 56 (1) 125-136 (1976)
FLETCHER G.H.: "Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck" in Cancer 29 1450-1454 (1972)
FLETCHER G.H., LINDBERG R.D.: "Squamous cell carcinomas of the tonsillar area and palatine arch" in Am J.Roentgenol (USA) 96 (3) 574-587 (1966)
FLETCHER G.H., JESSE R.H., HEALEY J.E.,Jr.; THOMA G.W.,Jr.: "Oropharynx" in Cancer of the head and neck edited by Mc Comb-Fletcher; Baltimore Williams + Wilkins Company 179-212 (1967)
FRESEN O.: "Über örtlichkeit und Wertigkeit des Morbus Brill Symmers" in Zentralblatt für Allg. Pathologie 95 284-310 (1956)
FRIEDMANN I., BIRD E.S.: "Viruses in a malignant lymphoma" in The Lancet (England) 2 (628) 1013 (1969)
FRIEDMANN I.: "Electron microscopy in head and neck oncology" in Acta Otolaryngol (Stockholm) 71 (2) 115-122 (1971)
FULLER L.M., FLETCHER G.H.: "The radiotherapeutic management of the lymphomatous diseases" in Am J of Roentgenology, Rad.Ther., Nucl.Med. 88 (5) 909-923 (1962)
GALY P.; BRUNE J., KASSOULIDES I.: "Diagnostic et traitement des cancers bronchopulmonaires en foyer unique, associes au cancer des voies aeriennes et digestives superieures" in Journal francais d'oto-rhinolaryngologie (FRANCE) 27 (1) 19 (1978)
GANZ H.: "HNO-Heilkunde in der Praxis" - Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel: Edition Medizin, S.16 u.142 (1981)
GELINAS M., FLETCHER G.H.: "Incidence and causes of local failure of irradiation in squamous cell carcinoma of the faucial arch, tonsillar fossa and base of the tongue" in Radiology (USA) 108 (2) 383-387 (1973)
GILBERT J.G.: "Bilateral lymphoepithelioma of the tonsils" in J. Lanryngol. Otol. (England) 88 (6) 569-570 (1974)
GIVENS C.D.,Jr; JOHNS M.E., CANTRELL R.W.: "Carcinoma of the tonsil - analysis of 162 cases" in Arch Otolaryngol 107 (12) 730-734 (1981)
GLANZMANN CH.: "Ergebnisse der Radiotherapie des Tonsillen-Karzinoms bei 161 Patienten aus dem Behandlungszeitraum 1950 bis 1976" in Strahlentherapie 154 (11) 753-757 (1978)
GLANZMANN CH., HASLER M., LÜTOLF U.M., TETTAMANTI J., HORST W.: "Ergebnisse der primären und Kombinierten Radiotherapie von Karzinomen der Mundhöhle (Zunge, Tonsille, Ober- und Unterkiefer, Gaumen, Mundboden, Wangenschleimhaut)" in Strahlentherapie 149 (6) 557-566 (1975)
GOBBI P.G., CAVALLI P., FRANZINI B., Di PRISCO U., FREDERICO M., BONACORSI G.: "Tonsillectomy: a prognostic factor in Hodgkin's disease" in Tumori (Italien) 67 425-430 (1981)

GOFFINET D.R., GILBERT E.H., WELLER S.A., BAGSHAW M.A.: "Irradiation of clinically uninvolved cervical lymph nodes" in Can. J. Otolaryngol. (CANADA) 4 (5) 927-933 (1975)
GOFFINET D.R., MARTINEZ A., PALOS B., FEE W., BAGSHAW M.A: "A method of interstitial tonsillo-palatine implants" in Int J Radiat Oncol Biol Phys (USA) 2 (1-2) 155-162 (1977)
GOLDMAN J.M., AISENBERG A.C.: "Incidence of antibody to EB virus, herpes simplex, and cytomegalovirus in Hodgkin's disease" in Cancer 26 327-331 (1970)
GRIEBSCH G.: "Tonsillenkarzinom bei einem 8-jährigen Kind" in Zentralblatt Allg. Pathologie (DDR) 113 (2) 164-166 (1970)
GULEV A., TCHOLACOV I.: "Un cas rare de tumeur tonsillaire dans la maladie de Kaposi" in Folia medica (PlovDiv) (Bulgarien) 10 (5) 353-356 (1968)
HALAMA J.: "Die primären Sarkome der Gaumentonsille unter besonderer Berücksichtigung der Reticulo-Sarkome - I. Klinik, Prognose und Ergebnisse der Strahlentherapie" in HNO (BRD) 19 (1) 19-22 (1971)
HESS F., PEMSEL H.K., PLASS J.W.: "Results of radiotherapy of malignant lymphomas" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff - Reihe: Recent Results in Cancer Research S. 229-232 (1974)
HIGI M., HEUSER L., SCHMIDT CH., GRÜN D., SCHETTLER D., SCHMITT G.: "Simultane Cisplatin- und Bestrahlungstherapie lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region" in DMW (Deutsche Medizinische Wochenschrift) 108 (46) 1743-1745 (1983)
HOHL K.: "Present results in the treatment of malignant lymphomas. Results obtained in a series of 317 cases" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma Edited by K.Musshoff - Reihe: Recent Results in Cancer Research S.233-239 (1974)
HOPPE R.T., BURKE J.S., GLATSTEIN E., KAPLAN H.S.: "Non-Hodgkin's lymphoma - involvement of Waldeyer's Ring" in Cancer (USA) 42 (3) 1096-1104 (1978)
HUBER J.P., MENICHON H., FAIDHERBE P.: "Tumeur maligne de l'amygdale et amygdalectomie" in Journal francais d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie maxillo-faciale (Villeurbonne, France) 18 (3) 177-179 (1969)
HUET P.C., LABAYLE J., VILLEDROUIN J.: "Traitement des epitheliomas de l'amygdale palatine (a propos de 235 cas traites a l'Institut Gustave-Roussy, de 1948 a 1953 inclus.)" in Annales d'Oto-Laryngologie 74 (1-2) 32-39 (1957)
HUMPHRIES S.V.: "A patient's experiences of pain in the ear" in Cent Afr J Med (Zimbabwe Rhodesia) 26 (1) 16-18 (1980)
HYAMS V.J.: "Differential diagnosis of neoplasia of the palatine tonsil" in Clinical Otolaryngology (England) 3 (2) 117-126 (1978)
INQUE Y., MASUDA H., SHIOJIMA Y.: "Pregnancy coplicated by sarcoma" in Acta Obst et Gynaec Jap 19 (4) 222-225 (1972)
JAFEK B.W., HUNSICKER R.C., TINSLEY R.C.: "Metastatic melanocarcinoma presenting as a tonsil polyp" in Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol (USA) 80 (5) 431-433 (1975)
JANKOVIC I.: "Retikulosarkomi iz oblasti otorinolaringologije zraceni telekobalt-terapijom u toku 1960,1961.i 1962. GODINE" in Medicinski glasnik (Belgrad) 24 (4) 170-172 (1970)

JELLIFFE A.M., MILLETT Y.L.: "Chemotherapy and radiotherapy in the management of the malignant lymphomas" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff Reihe: Recent Results in Cancer Research S.182-189 (1974)

JOHNSON R.E.: "Radiotherapy of Hodgkin's disease and malignant lymphomas" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff - Reihe Recent Results in Cancer Research S.176-181 (1974)

JOHNSON S.K., JOHNSON R.E.: "Tonsillectomy history in Hodgkin's disease" in The New England Journal of Medicine 287 (22) 1122-1125 (1972)

JOHNSTON W.D., BYERS R.M.: "Squamous cell carcinoma of the tonsil in young adults" in Cancer (USA) 39 632-636 (1977)

KATENKAMP D., LOEBE L.P., STILLER D.: "Malignant Non-Hodgkin lymphomas of the epipharynx and the mesopharynx including tonsils, paranasal sinuses and neck. Histological reclassification using the "Kiel-classification"" in Arch Geschwulstforsch (BRD) 49 (5) 448-455 (1979)

KAPLAN H.S., SMITHERS D.W.: "Auto-immunity in man and homologous disease in mice in relation to the malignant lymphomas" in The Lancet S.1-4 v.4.7.1959

KAPLAN R., MILLION R.R., CASSISI N.J.: "Carcinoma of the tonsil: Results of radical irradiation with surgery reserved for radiation failure" in Laryngoscope (USA) 87 (4 PT 1) 600-607 (1977)

KELLY J., ARENA S.: "Pain control in recurrent head and neck cancer - retrolabyrinthine section of the fifth and ninth cranial nerves" in Arch Otolaryngol (USA) 101 (1) 26-28 (1975)

KIRKBY B., KRAG C.: "A new tongue flap for closure of a pharyngo-cutaneous fistula" in Scand J Plast Reconstr Surg (SCHWEDEN) 12 (2) 171-172 (1978)

KLEIN H.O., LENNARTZ K.J., GROSS R., EDER M., FISCHER R.: "In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen zur Zellkinetik und Synchronisation menschlicher Tumorzellen - ihre Bedeutung für die zytostatische Tumortherapie" in Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW) 97 (35) 1273-1282 (1972)

KLIMO J., DANKO T.: "Methotrexate in combination with radiotherapy in the treatment of squamous carcinomas of the head and neck" in Neoplasma (Tschechoslowakei) 21 (4) 451-454 (1974)

KNOWLTON A.H., PERCARPIO B., BOBROW S., FISCHER J.J.: "Methotrexate and radiation therapy in the treatment of advanced head and neck tumors" in Radiology (USA) 116 (3) 709-712 (1975)

KONECNY M., KOTAS J., HLADKY R.: "Lecebne vysledky u nadoru tonzil v onkologickem ustavu v brne" in Ceskoslovenska otolaryngologie 24 (3) 129-133 (1975)

KRÄNZL B., JESCH W.: "Das Tonsillenmalignom und seine Behandlung an der Wiener Universitätsklinik für Kieferchirurgie" in österr Z Stomatol 73 (6) 211-218 (1976)

KRES H.: "Statistische Tafeln zur multivariaten Analysis", Handbuch mit Hinweisen zur Anwendung in Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York S.231-237 (1975)

KUHN E., HERTELENDY A.: "Hodgkin's disease in the Waldeyer's ring" in Strahlentherapie (BRD) 156 (3) 154-157 (1980)

KUKREJA H.K., CHHANGANI D.L., JOSHI K.C.: "Neurofibroma of the parapharyngeal space" in J Laryngol Otol (England) 91 (9) 809-812 (1977)
KUP W., LANGE D.: "Zu den bösartigen Geschwülsten in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. III. Die Malignome der Gaumenmandeln" in Arch Geschwulstforsch (BRD) 39 (4) 348-366 (1972)
KUTTY M.K., SHENOY A.V.: "Metastatic choriocarcinoma of the tonsil following hysterectomy for an invasive mole and a period of 'inactivity' of trophoblastic tissue" (report of a case) in Oral Surg (USA) 32 (2) 248-252 (1971)
LACCOURREYE H., ANDRE P., HAGUET J.F., FRACHET B.: "La chirurgie de rattrapage dans les epitheliomas de l'amygdale" in Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale (PARIS) 94 (9) 461-475 (1977)
LACCOURREYE H., BRASNU D., BEUTTER P., CAMBOURNAC Y., CANDAU?P., BRE M.: "La place de la chirurgie premiere dans le traitement des epitheliomas de la region amygdalienne" in Ann.Oto-Laryng. (Paris) 98, 491-496 (1981)
LACHER M.J., GELLER W.: "Radiologic follow-up after lymphangiography - Evaluating effects of therapy" in New York State journal of medicine (USA) 72 (13) 1743-1744 (1972)
LANDBERG T.: "Presentation and progression of Hodgkin's disease" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma Edited by K.Musshoff; Reihe: Recent Results in Cancer Research 1974 S.153-162 (1974) I
LANDBERG T.: "Radical radiotherapy of Hodgkin's disease. Lund 1944-1956 and 1967-1971" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff; Reihe Recent Results in Cancer Research 1974 S.225-228 (1974) II
LARSEN R.R., HILL G.J., RATZER E.R.: "Reticulum cell sarkoma in head and neck surgery" in Am J Surg (USA) 123 (3) 338-342 (1972)
LEHMANN K., HESSE P.: "Extramedulläres Plasmozytom mit außergewöhnlicher Organlokalisation" in Dtsch Gesundheitsw (DDR) 26 (10) 469-470 (1971)
LEHNHARDT E., SCHNAIDT U.: "Some remarks on the genesis of the so-called branchiogenous carcinoma" in Arch Otorhinolaryngol 230 71-79 (1981)
LENNERT K.: "Pathologisch-histologische Klassifizierung der malignen Lymphome" in Leukämien u. maligne Lymphome (Ed. Stacher, Alois) München/Berlin/Wien Urban u.Schwarzenberg S.181-194 (1973)
LENNERT K., MESTDAGH J.: "Lymphogranulomatosen mit konstant hohem Epitheloidzellgehalt" in Virchows Arch.Abt.A Path.Anat. 344 1-20 (1968)
LENNERT K., STEIN H. and KAISERLING E.: "Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata" in Br.J.Cancer 31, Suppl.II, 29-43 (1975)
LEVEL M.C., BUREAU G., DIEM J.L., BERLOT P., DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M.: "Les associations: cancer bronchique cancer des voies aero-digestives superieures" in Journal francais d'oto-rhino-laryngologie 27 (1) 27-30 (1978)
LINDBERG R.: "Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts" in Cancer 29 1446-1449 (1972)

LINTNER L., ZELENKA J.: "Beitrag zur Klinik der bösartigen Tonsillengeschwülste" in Radiobiologia Radiotherapia (Internat.Zeitschr.f.d.Gebiet d.Strahlentherapie, Strahlenbiologie, Strahlenphysik und Nuklearmedizin 8 (1) 1-9 (1967)

LIPTON A., LEE B.J.: "Prognose of stage I lymphosarcoma and reticulum-cell sarcoma" in The New England Journal of Medicine 284 (5) 230-233 (1971)

LOWRY W.S.: "Alcoholism in cancer of the head and neck" in The Laryngoscope 85 (8) 1275-1280 (1975)

LUKES J., COLLINS R.D.: "Functional approach to the classification of malignant lymphoma" in Diagnosis and Therapy Lymphoma - Edited by K.Musshoff; Reihe: Recent Results in Cancer Research 1974 S.18-30 (1974)

MACGILLIVRAY J.B., MACINTOSH W.G.: "A case of Lennert's lymphoma" in Journal of Clinical Pathology (England) 31 (6) 560-566 (1978)

MALTZ R., SHUMRICK D.A., ARON B.S., WEICHERT K.A.: "Carcinoma of the tonsil: Results of combined therapy" in Laryngoscope (USA) 84 (12) 2172-2180 (1974)

MANTRAVADI R.V., LIEBNER E.J., GINDE J.V.: "An analysis of factors in the successful management of cancer of tonsillar region" in Cancer (USA) 41 (2) 1054-1058 (1978)

MANG W.L., HAMMER C., GRUBER F.: "Immunologische Untersuchungen an Patienten mit Karzinomen des Mundbodens und der Tonsillen" in Laryng.Rhinol. 59 227-231 Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1980)

MANG W.L., HAMMER C., GRUBER F.: "Suppressor cell activity in patients with tonsillar carcinoma" in Arch Otorhinolaryngol 230 21-26 (1981)

MANG W.L., HAMMER C., GRUBER F., WEINFURTNER F., ALLMELLING A., BRENDEL W.: "Nachweis von Antitumor-Antikörpern bei Patienten mit Tonsillenkarzinomen" in Laryng.Rhinol.60 11-15 (1981) (1981)

MANG W.L., HAMMER C.: "The prognostic value of immunofluorescence from oral swabs in patients with tonsillar carcinoma" in Journal of Medicine, clinical experimental and theoretical 12 (6) 447-453 (1981)

MANKODI R.C., SHAH R.M.: "Tonsillar pseudosarcoma" in Journal of Postgraduate Medicine (Bombay) 26 (2) 147-148 (1980)

MARTIN H.: "The case for prophylactic neck dissection" in Cancer 4 92-97 (1951)

MARTIN H., SUGARBAKER E.L.: "Cancer of the Tonsil" in Am J of Surgery 52 158-196 (1941)

MATAR J.H., McCARTEN A.B.: "Carcinoma of the tonsil and nasopharynx - a 20 year end results report" in Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 117 (3) 517-525 (1973)

MICHEAU C., CACHIN Y., CATTLOU B.: "Cystic metastasis in the neck revealing occult carcinoma of the tonsil. A report of six cases" in Cancer (USA) 33 (1) 228-233 (1974)

MIKA H., KREIENBERG R.: "Veränderungen der immunologischen Reaktivität bei Patienten mit Oropharynxkarzinomen unter intraarterieller Methotrexattherapie" in Laryng.Rhinol.(Gg. Thieme-Verlag Stuttgart) 53 196-200 (1979)

MILLION R.R., FLETCHER G.H., JESSE R.H.: "Evaluation of elective irradiation of the neck for squamous-cell carcinoma of the nasopharynx, tonsillar fossa and base of tongue" in Radiology 80 973-988 (1963)

MILLION R.R., ZIMMERMANN R.C.: "Evaluation of University of Florida for various head and neck squamous cell carcinomas" in Cancer 35 1533-1536 (1975)

MINET P.: Etude de 46 cas de cancer de l'amygdale traites par electrons acceleres" in J Radiol Electrol Med Nucl 52 (10) 605-606 (1971)
MOLANDER D.W., PACK G.T.: "Management and survival of 883 patients with malignant lymphoma" in Am Roentgen 93 (1) 154-159 (1965)
MOUNIER-KUHN P., GAILLARD J., HAGUENAUER J.P., ROMANET P: "Forme adenogene pseudo-kystique d'un cancer de l'amygdale suivi plus de 5 ans in Journal francais d'oto-rhino-laryngologie 28 (9) 708-712 (1977)
MÖLLER P.H., NEUMANN P., STORM R.: "Tafeln der mathematischen Statistik" in VEB-Fachbuchverlag Leipzig (Redaktionsschluß Februar 1973), DDR, Verlagslektor Heinrich Planitzer
MÜNDNICH K.: "Die malignen Tumoren des Mesopharynx (Tonsillen, Zungengrund, Rachenwand und Gaumenbogen)" in Archiv Ohren-usw.Heilk.u.Z.Hals-usw.Heilk.176 237-412 (1960)
MURTHY A.K., HENDRICKSON F.R.: "Is contralateral neck treatment necessary in early carcinoma of the tonsil?" in Int J Radiat Oncol Biol Phys 6 (1) 91-94 (1980)
MUSSHOFF K.: Staging in malignant lymphoma - Hodgkin's disease and Non-Hodgkin lymphomas" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff; Reihe: Recent Results in Cancer Research 1974 S.167-175 (1974)
MUSSHOFF K., HARTMANN C., NIKLAUS B., RÖSSNER R.: "Results of therapy in Hodgkin's disease: Freibg i.Br.1964-1971" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K. Musshoff Reihe: Recent Results in Cancer Research S.206-220 (1974)
MUSSHOFF K., SCHMIDT=VOLLMER H., LENNERT K., SANDRITTER W.: "Preliminary clinical findings on the Kiel-classification of malignant lymphomas" in Zeitschrift f.Krebsforschung und Klinische Onkologie (Springer-Verlag) 87 229-238 (1976)
NAIK S.D., AGRAWAL S.: "Neurilemmoma of tonsil" in Journal of the Indian medical association (Calcutta) 65 17-18 (1975)
NANDI R.L., ABDUL-LATIF D.M.: "A benign mesenchymal tumour of tonsil" in Journal of Indian medical association (Calcutta) 73 (5-6) 95-96 (1979)
NAUMANN H.H.: "Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Tonsillenfunktion - 3. Mitteilung: Kann die Gaumenmandel gelöste Stoffe resorbieren?" in Zschr. Laryng. Rhin. Ot.34 (9) 579-586 (1955)
NEAL C.L., SNOW J.B., SEDA H.J.: "An Analysis of therapy for carcinoma of the tonsil" in Transactions of the American Academy of Ophtalmology and Otolaryngology 77 97-104 (1973)
NELIS F.L.Mc, PAI V.T.: Malignant lymphoma of head and neck" in Laryngoscope 79 1076-1087 (1969)
NIZZE H.: "Gestieltes Fibrolipom der linken Tonsille" in Zentralbl.Allg.Pathol. (DDR) 118 (2-3) 222-225 (1974)
OEKEN F.W., ARNDT-Leipzig J.: "Vergleichende Therapie-Ergebnisse bei Tonsillenmalignomen an Hand des Krankenguts der Hals-Nasen-Ohrenklinik und der Radiologischen Klinik Leipzig" in Arch.Ohr.-,Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 176 637-645 (Kongreßbericht 1960) (1960)
ORDER S.E., HELLMAN S.: "Pathogenesis of Hodgkin's disease" in The Lancet S.571-573 vom 11.3.1972
PAPILLON J.: "The curability of Hodgkin's disease" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff - Reihe Recent Results in Cancer Research S.195-200 (1974)

PEREZ C.A., LEE F.A., ACKERMANN L.V., KORBA A., PURDY J., POWERS W.E.: "Carcinoma of the tonsillar fossa; significance of dose of irridation and volume treated in the control of the primary tumor and metastatic neck nodes" in Int J Radiat Onkol Biol Phys (USA) 1 (9-10) 817-827 (1976) I

PEREZ C.A., LEE F.A., ACKERMAN L.V., OGURA J.H., POWERS W.E.: "Non-randomized comparison of preoperative irradiation and surgery versus irradiation alone in the management of carcinoma of the tonsil" in Am J Roentgenol 126 (2) 248-260 (1976) II

PEREZ C.A., MILL W.B., OGURA J.H., POWERS W.E.: "Carcinoma of the tonsil: sequential comparison of four treatment modalities" in Radiology (USA) 94 (3) 649-659 (1970)

PETROVICH Z., KUISK H., JOSE L., BARTON R., RICE D.: "Advanced carcinoma of the tonsil - treatment results" in Acta Radiologica Oncology 19 (6) 425-431 (1980)

PIQUET J.J., VANKEMMEL B., DESAULTY A., ADENTS L., SCHULTHEIS D., DECROIX G.: "La place actuelle de la chirurgie dans le traitement des cancers de la region amygdalienne" in J Fr Otorhinolaryngol (France) 26 (2) 107-114 (1977)

QUENELLE D.J., CRISSMAN J.D., SHUMRICK D.A., ARON B.S.: "Combined Radiotherapy and Surgery in Management of Carcinoma of the Tonsil" in Surg Forum (USA) 28 514-515 (1977)

QUENELLE D.J., CRISSMANN J.D., SHUMRICK D.A.: "Tonsil carcinoma - treatment results" in Laryngoscope (USA) 89 (11) 1842-1846 (1979)

RAJAPASKA A.C.: "Carcinoma of the tonsil presenting as a parapharyngeal abscess" in J Laryngol Otol (England) 91 (11) 993-995 (1977)

RAMAN R., KURUVILLA A., BAKTHAVIZIAM A.: "Carcinoma of the palatine tonsil co-existing with tuberculosis" in J Laryngol Otol (England) 93 (9) 927-931 (1979)

REE H.J., REGE V.B., KNISLEY R.E., THAYER W.R., D'AMICO R.P., SONG J.Y., CROWLEY J.P.: "Malignant lymphoma of Waldeyer's ring following gastrointestinal lymphoma" in Am Cancer Society 46 (7) 1528-1535 (1980)

RICHARD J.M., SANCHO H., BRUGERE J., VANDENBROUCK C: "Intra-arterial methotrexate in head and neck tumors" in Eur J Cancer 9 (11-12) 847-851 (1973)

RIDER W.D.: "Epithelial cancer of the tonsillar area" in Radiology 78 760-765 (1962)

RIVASI F.: "Il melanoma maligno della tonsilla palatina" in Arch Ital Patol Clin Tumori 13 (1) 105-122 (1970)

ROBBINS R., PEALE A.R., AL-SALEEM T.: "Pseudolymphomas" in Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med (USA) 108 (1) 149-153 (1970)

ROLANDER T.L., EVERTS E.C., SHUMRICK D.A.: "Carcinoma of the tonsil: a planned combined therapy approach" in Laryngoscope (USA) 81 (8) 1199-1207 (1971)

ROUJEAU J., NARCY P., MARSAN C., TROTOUX J.: "Fibrose pulmonaire et bleomycine in Semaine des hopitaux de Paris 49 (27) 1989-1994 (1973)

ROUSSEL J., PIGACHE R., SCHOUMACHER, PERNOT M., METZ R., CANDELA A.: "Results du traitement des epitheliomas de la region amygdalienne au centre anticancereux de Lorraine" in J Radiol Electrol Med Nucl (France) 49 (11) 847-848 (1968)

RUBES R., Venclik H.: "Nase zkusenosti s lecbon zhoubnych nadorn tonzil" in Ceskoslovenska otolaryngologie 23 (3) 156-160 (1974)
RYAN M.J., NIELSEN S.W.: "Tonsillar carcinoma with metastases in a captive wolf" in J Wildl Dis (USA) 15 (2) 295-298 (1979)
SCANLON P.W., DEVINE K.D., WOOLNER L.B., McBEAN J.B.: "Cancer of the tonsil: 131 patients treated in the 11 year period 1950 through 1960" in Am J Roentgenol 100 894-903 (1967)
SCHMID K.G.: "Congenital stalked fibromatous polyp of the superior pole of the tonsil" in Beitr Pathol (BRD) 155 (4) 435-442 (1975)
SCHMIDT-BÄUMLER U.: "Sarkomatöse Entartung lymphoretikozytärer Wucherungen bei Morbus Waldenstrom" in Laryngol Rhinol Otol (Stuttgart) 53 (6) 408-410 (1974)
SCHÖNDORF J., SCHERER J.: "Doppelseitiges Tonsillenkarzinom" in HNO (BRD) 19 (11) 338-340 (1971)
SCHREYER H., KAHR E.: "Strahlentherapeutische Behandlungsergebnisse bei Epipharynx- und Tonsillentumoren" in Strahlentherapie 137 1-8 (1969)
SCHUMANN K., LANIADO K., MITTERMAYER CH., WANNENMACHER M., DAUMANN G.: "Die präoperative Bestrahlung bei Plattenepithelkarzinomen der Tonsille, des Zungengrundes und des Hypopharynx" in Laryng.Rhinol.59 335-340 (1980)
SCHULZ M.D.: "Tonsil and palatine arch cancer - treatment by radiotherapy" in Laryngoscope (St.Louis) 75 958-967 (1965)
SEDA H.J., SNOW J.B.: "Carcinoma of the tonsil" in Arch Otolaryng 89 756-761 (1969)
SEEBER F.: "Über bösartige Neubildungen der Gaumenmandeln unter besonderer Berücksichtigung unseres Krankengutes (1953-1962)" in Mschr.f.Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinologie (Wien) 98 516-523 (1964)
SHAH B.L., VASAN U., RAYE J.R.: "Teratoma of the tonsil in a premature infant - case report and review of the literature" in Am J Dis Child (USA) 133 (1) 79-80 (1979)
SHANMUGHAM M.S.: "Malignant lymphoma of the faucial tonsil" in J Laryngol Otol (England) 92 (4) 357-359 (1978)
SHREWSBURY D., ADAMS G.L., DUVALL III A.J., MAISEL R.H., HASELOW R.E.: "Carcinoma of the tonsillar region: a comparison of radiation therapy with combined preoperative radiation and surgery" in Otolaryngol Head Neck Surg 89 979-985 (1981)
SHUKOVSKY L.J., FLETCHER G.H.: "Time-dose and tumor volume relationships in the irradiation of squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa" in Radiology (USA) 107 (3) 621-626 (1973)
SHUMRICK D.A.: "Carcinoma of the tonsil and oropharynx" in Cancers of the Head and Neck S.27 - Edited by R.G. Chambers, A.M.P.Jansen de Limpens, D.A.Jaques and R.T. Routledge, Excerpta Medica, Amsterdam (1975)
SHUMRICK D.A., QUENELLE D.J.: "Closure of a defect after composite resection for tonsil carcinoma in radiation failure" in Laryngoscope (USA) 88 1540-1543 (1978)
SHUMRICK D.A., QUENELLE D.J.: "Malignant disease of the tonsillar region, retromolar trigone, and buccal mucosa" in Otolaryngol Clin North Am (USA) 12 (1) 115-124 (1979)
SIMON C., CHARDOT C., CAROLUS J.M.: "L'oropharyngectomie laterale transmaxillaire de rattrapage apres irradiation infructueuse. Resultats a long terme a propos de 95 cas" in J fr d'oto-rhino-laryngol (France) 27 (3) 157-167 (1978)

SIMON C., CHOBAUT J.C., WAYOFFF M.: "Place actuelle de la pharyngectomie transmaxillaire dans le traitement des cancers de la region amygdalienne" in J francais d'oto-rhino-laryngol (France) 28 (5) 269-276 (1979)
SKOWRONSKA I.: "Ocena 5-letnich wynikow leczenia konwencjonalna rentgenoterapia nowotworow migdalkow podniebiennych" in Nowotwory 20 (4) 283-288 (1970)
SODAGAR R., MOHALLATEE E.A.: "Necessity of routine pathological examination of tonsils" in Eye Ear Nose Throat Mon (USA) 51 (6) 229-230 (1972)
SOUTHWICK H.W., SLAUGHTER D.P., TREVINO E.T.: "Elective dissection for intraoral cancer" in A.M.A archives of surgery (Chicago) 80 905-909 (1960)
SPINDLER R., AUPERIN A., THERY Y.: "Extravasation de produit de contraste lors d'une lymphographie pedieuse" in J Radiol Electrol Med Nucl (France) 59 (2) 129-131 (1978)
STATISTISCHES JAHRBUCH FÜR DIE BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND: "Allgemeine Sterbetafeln" herausgegeben vom Statistischen Bundesamt - Kohlhammer, Stuttgart, Mainz 1980
STECKLER R.M., SHEDD D.P.: "General Grant: His physicians and his cancer" in Am J Surg (USA) 132 (4) 508-514 (1976)
SÜßE B., MAU S., GUDOWSKI J., KRÜGER H., SÜßE R.: "Behandlungsergebnisse des Tonsillenkarzinoms der Jahrgänge 1961 bis 1973 an der Geschwulstklinik der Charite" in Radiobiol Radiother. 21 (3) 218-234 (1980)
SUH K.W., DJALILIAN M., LAKE C.F., DEVINE K.D.: "Bleeding as an initial sign of carcinoma of the tonsil (report of a case)" in Oral Surg (USA) 38 (5) 695-697 (1974)
TALUKDER S.B.: "A case of symptomless lympho-sarcoma of the oropharynx" in J Laryngol Otol (England) in 86 (7) 769-770 (1972)
TAPLEY N.du V., EVANS R.A., KLIGERMAN M.M., JACOX H.W.: Carcinoma of the tonsillar area: factors influencing the results of treatment" in Am J Roentgenol 82(4) 626-633 (1959)
TERZ J.J., FARR H.W.: "Carcinoma of the tonsillar fossa" in Surg Gynec Obst 125 581-590 (1967)
THOMAS K.: "Multiple primary tumours in the oropharynx and the laryngopharynx" in J Laryngol Otol (England) 86 (4) 327-334 (1972)
TODD G.B., MICHAELS L.: Hodgkin's disease involving Waldeyer's lymphoid ring" in Cancer (USA) 34 (5) 1769-1778 (1974)
TRAVIS L.W.: "Tonsillectomy for neoplasm - clinical basis and criteria for tonsillectomy for neoplasm" in Quality review bulletin - QRB - (Chikago) 2 (3) 26-27 u.36 (1976)
TSYGANKIN V.I.: "Klinika, diagnostika; Lechenie retikulosarkom nebnykh mindalin" in Vestin Otorinolaringol (USSR) 34 (1) 11-15 (1971)
VIANNA N.J.: "Tonsillectomy and Hodgkin's disease: the lymphoid tissue barrier" in The Lancet S.431-432 vom 27.2.1971
VONKA V., SIBL O., SUCHANKOVA A., SIMONOVA I., ZAVADOVA H: "Epstein-Barr virus antibodies in tonsillar carcinoma patients" in Int J Cancer (Dänemark) 19 (4) 456-459 (1977)
WANG C.C.: "Malignant lymphoma of Waldeyer's ring" in Radiology 92 1335-1339 (1969)
WANG C.C.: "Management and prognosis of squamous-cell carcinoma of the tonsillar region" in Radiology (USA) 104 (3) 667-671 (1972)

WANNENMACHER M., ESSER E., SCHUMANN J.: "Erste klinische Ergebnisse der Strahlenbehandlung nach Teilsynchronisation mit Bleomycin" in Strahlentherapie 149(2) 131-140 (1975)
WARD N.O., GORE W.A., ACQUARELLI M.J.: "Carcinoma of the tonsil" in Am J Surg (USA) 116 487-490 (1968)
WEICHERT K.A., ARON B., MALTZ R., SHUMRICK D.: "Carcinoma of the tonsil: treatment by a planned combination of radiation and surgery" in Int J Radiat Oncol Biol Phys (USA) 1 (5-6) 505-508 (1976)
WERF-MESSING, van der, B.: "Reticulum cell sarcoma and lymphosarcoma - a retrospective study of potential survival in loco-regional disease" in Europ.J.Cancer 4 549-557 (1968)
WERF-MESSING, van der, B.: "Reticulosarcoma and lymphosarcoma, pattern of relapse and spread" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff Reihe: Recent Results in Cancer Research S. 163-166 (1974)
WERF-MESSING, van der, B.: "Clinical trials of the european organization for research on treatment of cancer (E.O.R.T.C.)" in Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma - Edited by K.Musshoff Reihe: Recent Results in Cancer Research S.190-194 (1974)
WEY W.: "Tonsillenkrebs - eine klinische Betrachtung mit einem Geleitwort von Prof.Dr.C.R.PFALTZ" in Aktuelle Probleme in der Chirurgie, Band 8, herausgegeben von Prof.Dr.Max Saegesser, Bern; Verlag Hans Huber Bern u. Stuttgart (1968)
WEY W.: "Das maligne Lymphom im ORL-Bereich" in Schweizerische Rundschau f. Medizin (Praxis) 62 1586-1588 (1973)
WEY W., HUENIG R.: "Tumoren der Tonsillen" in Schweiz.Med. Wochenschrift 108 (24) 903-906 (1978)
WHICKER J.H., DESANTO L.W., DEVINE K.D.: "Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the tonsil" in Laryngoscope 84 90-97 (1974)
WILLEMSE K.: "Radiokanker vijftien jaar na radiotherapie van de larynx" in Acta Otorhinolaryngol Belg 28 (2) 208-213 (1974)
WIZENBERG M.J., BLOEDORN F.G., WEINER S., GRACIA J.: "Treatment of lymph node metastases in head and neck cancer - a radiotherapeutic approach" in Cancer 29 (6) 1455-1462 (1972)
WOLLIN M., GILBERT H.A., KAGAN A.R.: "Unequal weighting of given doses in opposed fields in treatment of cancer of the tonsillar region using 60-Co, 4-, 8-, 15-, 24-MVp photons" in Med Phys (USA) 3 (2) 113-116 (1976)
WOLLIN M., KAGAN M.S. und A.R.: "The relationsship of dose to prognosis in squamous-cell carcinoma of the aerodigestive tract" in British Journal of Radiology 54 (637) 36-39 (1981)
WONG D.S., FULLER L.M., BUTLER J.J., SHULLENBERGER C.C.: "Extranodal Non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck" in Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 123 (3) 471-481 (1975)
YASUKOCHI H., WATANABE N., IHNO Y.: "One proposal on staging of reticulum cell sarcoma from a view point of radiotherapy" in J Jpn Soc Cancer Ther 9 (3) 324-334 (1974)
ZAK A., PRUSEK W., AGOPSOWICZ G., PODWYSOCKA M.: "A case of cured Non-Hodgkin of the palatine tonsil" in Nieziarniczy chloniak migdalka podniebiennego 33 (21) 1759-1761 (1980)
ZANGE J.: "Diagnostische und therapeutische Probleme bei bösartigen Geschwülsten des Mundrachens nebst 23jährigem Ergebnisbericht" in Z.Laryng. 39 261-279 (1960)

ZAPF B., CARPENTER III R.J., SNYDER III G.G.: "Ulcerating tumor of tonsil and neck mass as occurrence of acute myelocytic leukemia" in Otolaryngol Head Neck Surg 89 560-563 (1981)
ZAPPATA A., FRANZINI C.: "Linfogranuloma maligno tonsillare primitivo. Considerazioni su di un caso in una donna di 84 anni" in Ann.Lar.Ot.Rin.Far. 67 (2) 281-287 (1968)

L E B E N S L A U F

Am 15.4.1957 wurde ich, Gerd-Ulrich M A I E R , als Sohn des damaligen Stadtamtmanns und jetzigen Oberverwaltungsrats a.D. Karl Maier und der Christel Karola Maier geb.Unruh in 7320 Göppingen geboren.

Von April 1964 bis Juli 1967 besuchte ich die Grundschule der J.G.-Fischer-Schule in 7334 Süßen, von August 1967 bis Mai 1976 den neusprachlichen Zug des Freihof-Gymnasiums in 7320 Göppingen (Hauptfächer: Deutsch, Latein, Englisch, Französisch, Mathematik) bis zum Abiturabschluß mit Allgemeiner Hochschulreife und großem Latinum.

Zum Zwecke der Berufsvorbereitung leistete ich von Juni 1976 bis Februar 1977 Krankenpflegedienst am Kreiskrankenhaus Göppingen.

Mein Studium der Humanmedizin begann ich an der Universität Stuttgart-Hohenheim (2 Semester von April 1977 bis März 1978) und setzte es an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen fort (11 Semester von April 1978 bis September 1983 - ärztl.Vorprüfung 20.3.1979, 1.Abschnitt der ärztl.Prüfung 20.3.1980, 2.Abschnitt der ärztl.Prüfung 20.8.1982, 3.Abschnitt der ärztl.Prüfung 19.10.1983). Das in das Studium integrierte "Praktische Jahr" absolvierte ich von Oktober 1982 bis September 1983 am Städt.Krankenhaus Friedrichshafen (akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen) mit dem Wahlfach "Anästhesiologie und Intensivmedizin".

Die Approbation wurde am 27.10.1983 durch das Regierungspräsidium Stuttgart erteilt.

Einer 3-wöchigen Tätigkeit als freier Mitarbeiter in einer Allgemeinarztpraxis (vom 23.1. bis 10.2.1984) folgte die Ableistung meiner Wehrdienstpflicht (als wehrpflichtiger Stabsarzt beim ABCAbwBtl.750 Bruchsal vom 1.3.1984 bis 31.5.1985).

Die vorliegende Promotionsarbeit nahm ich bereits im Februar 1981 in Angriff, konnte sie aber wegen ihres Umfangs erst während meiner Bundeswehrdienstzeit fertigstellen.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45